JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 578

MIT 40 FIGUREN IM TEXT

1952

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

578. Band

Kristallisiertes 2,3-Diphenylen-5-phenyl-tetrazolium-Radikal

Von *Richard Kuhn* und *Dietrich Jerchel*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

(Eingelaufen am 18. Juli 1952)

(Mit 2 Figuren im Text)

Das blau fluoreszierende Bestrahlungsprodukt von 2,3,5-Triphenyl-tetrazoliumchlorid, das als Photo-TTC bezeichnet und als 2,3-Diphenylen-5-phenyl-tetrazoliumchlorid (I) erkannt wurde, lieferte bei Einwirkung von Reduktionsmitteln kein Formazan, sondern eine Substanz, die aus der wäßrigen Schicht mit tiefolivgrüner Farbe in Chloroform ging[1]). Es wurde schon damals die Möglichkeit erörtert, daß solche Lösungen das entladene Kation der 2,3-Diphenylen-5-phenyltetrazolium-salze (II) enthalten, d. h. ein freies Radikal mit unpaarer Zahl von Elektronen.

Bildungsweise und Darstellung. Die Reduktion des Photo-TTC zum Radikal gelang in Fortführung unserer früheren Versuche

a) mit einer Lösung von Kalium-metall in flüssigem Ammoniak. Der Lösung in flüssigem Ammoniak ließ sich das Radikal mit Toluol entziehen.

b) mit 1-proc. Natrium-amalgam in reinem Dioxan durch Schütteln bei etwa 60°. Die auftretende grüne Farbe verblaßte bei längerem Schütteln wieder, wobei Benzaldehydgeruch auftrat.

[1]) I. Hausser, D. Jerchel und R. Kuhn, Ber. **82**, 195 (1949).

c) mit Natriumdithionit, $Na_2S_2O_4$, in verd. wäßriger Natriumhydrogen-carbonatlösung. Dabei fällt die Substanz in olivfarbigen Flocken aus. Zur präparativen Gewinnung versetzt man schon während der Reduktion unter sehr lebhaftem Rühren mit Benzol. So gelang es, feste aber noch nicht kristallisierte Präparate von 60—70% Reinheit (Titration mit Jod) zu gewinnen.

d) mit Natriumhypophosphit, NaH_2PO_2. Nachdem 20 mg Photo-TTC in 20 ccm Wasser mit 4 ccm Hypophosphitlösung (bereitet aus 4 g gelbem Phosphor und 50 g 25-proc. Natronlauge) versetzt worden waren, zeigte sich, daß die Reduktion nur langsam eintrat. Nach 3 Stunden wurde mit Benzol ausgeschüttelt, in dem laut jodometrischer Titration 48% d. Th. an Radikal gefunden wurden. Nach 20 Stunden (~ 20°) hatte sich in weiteren gleichartigen Ansätzen aus der wäßrigen Lösung das Radikal in langen dunklen Nadeln abgeschieden.

e) mit Natrium-stannit in Wasser unter Turbinieren mit Benzol: 60 mg 2,3-Diphenylen-5-phenyl-tetrazoliumchlorid[1]) werden in 30 ccm Wasser gelöst und in einem mit Rühreinrichtung versehenen Scheidetrichter mit 200 ccm Benzol überschichtet. Unter kräftigem Rühren fügt man 25 ccm Natriumstannitlösung (2,25 g $SnCl_2 \cdot 2\,H_2O$, 100 ccm 2n-NaOH, 400 ccm Wasser) hinzu. Nach 10 Min. wird die benzolische, tiefolivgrüne Lösung abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die in der Reaktionslösung und im Waschwasser verbliebenen Radikalmengen konnten durch erneutes kräftiges Durchrühren mit etwa 50 ccm Benzol ausgezogen werden. Nach Trocknung der benzolischen Lösung über Na_2CO_3 (1 Stunde) wird filtriert, i. V. bei 25° verdampft und der Rückstand mit Benzin (30—40°), in dem das Radikal unlöslich ist, verrieben. Es hinterbleiben 40 mg Substanz, die nach Titration mit benzolischer Jodlösung 99-proc. Radikal darstellt.

25 mg Sbst. in 30 ccm Benzol verbr. 4,2 ccm n/50-Jodlösung.

Um das Radikal in kristallisiertem Zustand zu erhalten, engt man die benzolische Lösung i. V. nur bis auf etwa 5 ccm ein und versetzt mit Benzin (30—40°). Dabei fällt es in glänzenden, tief olivfarbigen Kristallnadeln an. Ein auf diesem Wege gewonnenes Präparat zeigte nach 4-stündiger Trocknung i. V. über P_2O_5 und Paraffinschnitzeln den Schmp. 160—161° (Berl) und hatte, bestimmt durch Jodtitration, einen Radikalgehalt von 99,2%.

$C_{19}H_{13}N_4$ (297,3)	Ber.	C 76,75	H 4,41	N 18,85
	Gef.	» 76,46	» 5,00	» 18,36

29, 10 mg Sbst.verbr. 4,83, 1,67 ccm n/50-Jodlösung.

Eigenschaften. Beim Einengen der Benzol-lösung kristallisiert das Radikal in Prismen (Fig. 1) aus, die bei 160—161° schmelzen.

Die Substanz ist leicht löslich in Benzol, Toluol, Dioxan und Chloroform mit tiefbraun-grüner Farbe, nur wenig löslich in Benzin, unlöslich in Wasser. Das Absorptionsspektrum in Benzol (Fig. 2) zeigt 4 Maxima bei 290, 335, 400 und 515 mμ, denen im langwelligen Rot offenbar ein weiteres folgt. Die Lösung in Benzol zeigt keine Fluoreszenz.

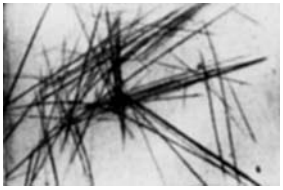


Fig. 1

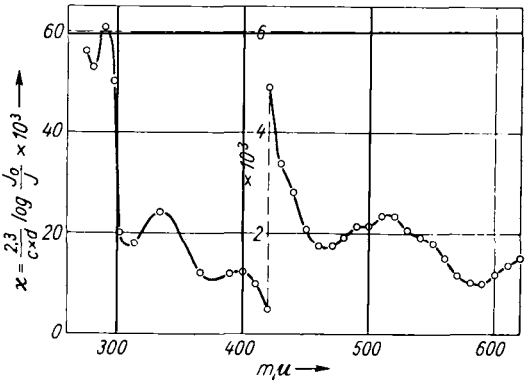


Fig. 2

Im Vakuumexsikkator ist das kristallisierte Radikal mehrere Tage unverändert (Jodverbrauch, magn. Suszeptibilität, Farbe) haltbar. Bei Zutritt von Luft entfärben sich die Kristalle allmählich an der Oberfläche, wobei das Gewicht zunimmt und der C-Gehalt absinkt. Dabei scheint das CO_2 der Luft eine Rolle zu spielen.

Gegen Sauerstoff sind Lösungen des Radikals auffallend beständig. Nach 4-stündigem Durchleiten von Luft durch eine Benzol-lösung (5—10 mg in 20 ccm Benzol bei etwa 20°) war keine Farbaufhellung zu erkennen. Weniger haltbar sind Lösungen in Chloroform. Belichtet man eine Benzol-lösung mit ultraviolettem Licht, so hellt sich die Farbe unter Verlust der in Fig. 2 dargestellten Maxima sehr stark auf. Auch bringt schon ein ganz geringer Zusatz von verd. Salzsäure, von Eisessig oder von Alkohol die tiefe Farbe der Benzol-lösung sofort zum Verschwinden.

Mit Jod in Benzol erfolgt augenblicklich Entfärbung. Dabei wird 1 Atom Jod von 1 Mol des Radikals unter Bildung von 2,3-Diphenylen-5-phenyl-tetrazoliumjodid verbraucht: $C_{19}H_{13}N_4 + J \rightarrow C_{19}H_{13}N_4J$. Titrationen mit n/50-Jodlösung in Benzol ergaben für das kristallisierte Radikal einen Reinheitsgrad von 99,2% d. Th.

Die tiefolivfarbige Benzol-lösung wird momentan entfärbt durch

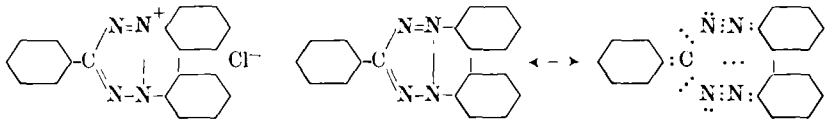
Triphenylmethyl (in Benzol),
Pentaphenyl-cyclopentadienyl (in Äther),
Pentaphenyl-pyrrolium-perchlorat (in Chloroform),
Tri-dipyridyl-silber(II)-perchlorat (in Benzol).

Beim Einleiten von NO (unter Ausschluß von Luft) erfolgte erst nach etwa 1 Minute Entfärbung, wobei sich die Benzol-lösung trübte.

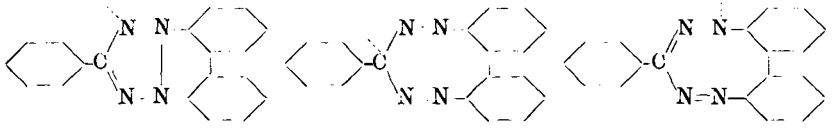
Die Messung der magnetischen Suszeptibilität, die wir Herrn Dr. K. Hausser und Herrn A. Überle verdanken, ergab den für ein freies Radikal erwarteten Paramagnetismus der kristallisierten Substanz.

Zur Frage der Formulierung

Ausgehend von der Formel des 2,3-Diphenylen-5-phenyl-tetrazoliumchlorids (I) ist für das Radikal die entsprechende Konstitution mit einem 4-wertigen N-Atom (II) naheliegend. Danach könnte man es formell zu den Ammonium-radikalen von H. H. Schlubach[2]) in Beziehung setzen, mit der Besonderheit, daß von den 4 Valenzstrichen 3 zu anderen N-Atomen führen und daß es sich um eine cyclische Verbindung handelt. Einen höheren Grad von Symmetrie hinsichtlich der Elektronenverteilung zeigt III. Diese Schreibweise, bei der jedes der Ringatome sein volles Oktett besitzt und die unpaare Zahl von Elektronen im Gesamtmolekül durch 5 Dreiergruppen im Ring zustande kommt, ist derjenigen analog, die man als Grenzzustand bereits für das Pentaphenyl-cyclopentadienyl[3]) und für das Pentaphenylpyrroliumperchlorat[4]) in Betracht gezogen hat.



(I) (II) (III)



(IV) (V) (VI)

[2]) Ber. **53**, 1689 (1920); **54**, 2811 (1921).
[3]) K. Löwenbein, Ann. **487**, 97 (1931).
[4]) R. Kuhn und H. Kainer, Ber. **85**, 498 (1952).

Im Pentaphenylpyrroliumperchlorat besteht das 5-gliedrige Ringsystem aus 4 C-Atomen + 1 N-Atom und trägt eine positive Ladung. Im 2,3-Diphenylen-5-phenyl-tetrazolium besteht es aus 1 C-Atom + 4 N-Atomen und ist ungeladen. Energetisch betrachtet dürfte die Formulierung II←→III wahrscheinlicher sein als eine solche mit 2-wertigem Stickstoff (IV), bei der keine Konjugation zwischen Diphenylen- und Phenyl-Resten besteht. Eine solche mit 3-wertigem Kohlenstoff (V) und einem 9-gliedrigen Hetero-ring würde der Beständigkeit gegen Sauerstoff nicht Rechnung tragen.

Die präparativ durchgeführte Rückverwandlung des olivgrünen Radikals in das Perchlorat von I mit Hilfe von Silber-perchlorat + Jod ist kein absoluter Beweis dafür, daß das Radikal einen Tetrazolring enthält, da sich dieser auch beim Übergang von Formazanen in Tetrazoliumsalze überaus leicht schließt. Eine Formulierung mit geöffnetem Heteroring und 2-wertigem Stickstoff (VI) ist aber kaum anzunehmen. Das nach Absättigung der freien Valenz durch ein H-Atom zu erwartende Formazan mit 9-gliedrigem Heteroring — es sollte orangerot sein — konnte unter den mannigfaltigsten Bedingungen der Reduktion bzw. Hydrierung niemals beobachtet werden. Zusammenfassend scheint uns II←→III als Formel des Radikals die bekannten Tatsachen am besten wiederzugeben.

Vielfältige Versuche, ein entsprechendes freies Radikal durch Reduktion von 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid zu gewinnen, sind bisher erfolglos geblieben. Allem Anschein nach ist die Diphenylbindung im Molekül von entscheidender Bedeutung. Durch sie werden die 2,3-ständigen Phenylreste wie durch eine Klammer zusammengehalten und sie werden gleichzeitig gezwungen sich in einer gemeinsamen Ebene anzuordnen.

Herrn H. Fischer danken wir für präparative Hilfe, Frl. A. Dold für die Messung des Absorptionsspektrums.

Synthese des Murexins (β-[Imidazolyl-4(5)]-acryl-cholin)

Von *Claudio Pasini*, *Alberto Vercellone* und *Vittorio Erspamer*

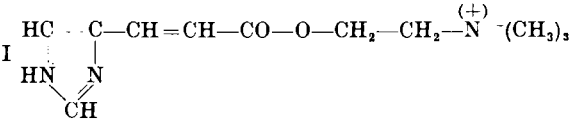
(Aus dem Forschungslaboratorium der Farmitalia S. p. A., Gruppo Montecatini, Milano, und dem Pharmakologischen Institut der Universität Bari)

(Mit 2 Fig. im Text)

(Eingelaufen am 18. Juni 1952)

Vincent und Jullien fanden im Jahre 1938[1]), daß Extrakte der Hypobranchialdrüse eines Weichtieres, *Murex trunculus*, eine außerordentlich stark erregende Wirkung auf den Blutegelmuskel aufwiesen. Die Verfasser[1,2,3]) schrieben diese acetylcholin-ähnliche Wirkung zuerst dem Acetylcholin selbst, später einem Gemisch von Cholinestern, unter welchen sich vermutlich auch der Essigsäureester des Cholins befand, zu.

Im Laufe systematischer Untersuchungen über die aktiven Stoffe der Hypobranchialdrüse der *Muricidae*, gelang einem von uns und seinen Mitarbeitern die Isolierung verschiedener Salze der auf den Blutegelmuskel aktiven Substanz *(Murexin)*[4]) in reinem Zustande, und im folgenden ihre Identifizierung mit dem β-[Imidazolyl-4(5)]-acryl-cholin (I) oder Urocanyl-cholin[5]).



Damit wurde die Anwesenheit im tierischen Organismus eines neuen Esters des Cholins erkannt und bewiesen, daß die Urocaninsäure, ein mögliches Zwischenprodukt des Histidinabbaues, nicht nur bei den Säugetieren, sondern auch bei den Wirbellosen vorkommt, wo sie sogar eine unvermutete Nutzbarmachung in der Bildung eines Stoffes findet, der dem Tiere zum Beutefang unentbehrlich zu sein scheint.

Bei der pharmakologischen Prüfung zeigt das Murexin starke nikotin- und curareartige, jedoch praktisch keinerlei muskarinartige Wirkungen[4,6]).

Durch die in dieser Arbeit beschriebenen Synthese wurde zum ersten Male die Esterifizierung des Cholins mit einer stickstoffhaltigen heterocyklischen Säure ausgeführt und endgültig die Identität des Murexins mit dem Urocanyl-cholin bewiesen.

---

[1]) D. Vincent et A. Jullien, C. r. Soc. Biol. **127**, 1506 (1938).
[2]) A. Jullien, C. r. Soc. Biol. **133**, 524 (1940); C. r. Acad. Sci. **209**, 1015 (1939).
[3]) A. Jullien et A. Bonnet, C. r. Acad. Sci. **212**, 813, 932 (1941).
[4]) V. Erspamer, Exper. **4**, 226 (1948).
[5]) V. Erspamer and O. Benati, Science. (im Druck).
[6]) V. Erspamer e F. Dordoni, Arch. int. Pharmacodyn. **74**, 263 (1947).

Elementaranalysen, Schmelzpunkte, Absorptionskurven im U.V.-Gebiet, papierchromatographische Konstanten und pharmakologische Wirkungen erwiesen sich in der Tat vollkommen identisch für das natürliche Murexin und für das synthetische Urocanyl-cholin.

Dasselbe gilt für die synthetische und für die durch saure Hydrolyse des natürlichen Murexins gewonnene Urocaninsäure.

Die β-[Imidazolyl-4(5)]-acryl- oder Urocanin-säure (notwendig für den Vergleich mit dem Abbauprodukt des natürlichen Murexins und voraussichtliches Zwischenprodukt für die Synthese des Urocanyl-cholins) wurde vom Histidin ausgehend nach folgendem Schema[7]) dargestellt:

α-Amino-β-[imidazolyl-4(5)]-propionsäure (Histidin) → α-Chlor-β-[imidazolyl-4(5)]-propionsäure → Urocaninsäure.

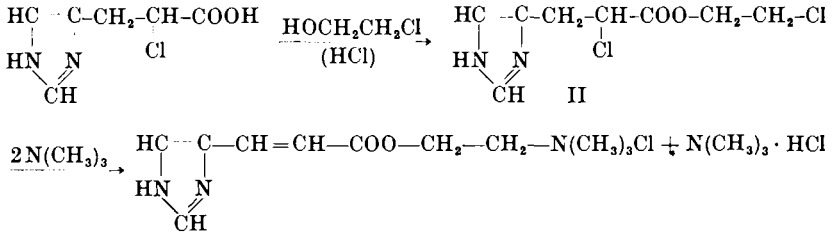
Die für die Darstellung der Cholinester gebräuchlichsten Methoden sind bekanntlich folgende:

a) $RCOOCH_2CH_2N(CH_3)_2 + XCH_3 \rightarrow$
b) $RCOCl + HOCH_2CH_2N(CH_3)_3X \rightarrow$ } $RCOOCH_2CH_2N(CH_3)_3X$
c) $RCOOCH_2CH_2X + N(CH_3)_3 \rightarrow$

wobei X ein Halogen bezeichnet.

Die erste Methode wurde für die Synthese des Urocanyl-cholins von vornherein als ungeeignet ausgeschlossen, da sich der Imidazolkern selbst zu leicht methylieren läßt. Die anderen zwei Methoden wurden nach mehreren nutzlosen Versuchen, sei es das Chlorid, sei es den 2-Chloräthylester der Urocaninsäure nach klassischen Verfahren herzustellen, aufgegeben.

Der Zweck wurde schließlich in dazu noch einfacherer Weise nach folgendem Reaktionsschema erreicht:

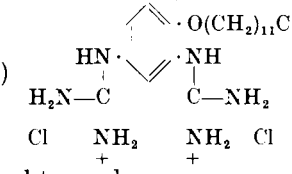


In der zweiten Phase dieser Reaktionsfolge gelang durch dasselbe Reagens, das Trimethylamin, gleichzeitig die Bildung der Cholinverbindung und die Einführung der Doppelbindung. Die Reaktion ist unter Wasserausschluß durchzuführen, da das Murexin in Gegenwart von Wasser sofort hydrolysiert wird.

[7]) S. Edlbacher und H. von Bidder, H. **276**, 126 (1942).

Das Chlorid des Murexins konnte unmittelbar in geringer Menge isoliert werden. Infolge seiner außerordentlichen Hygroskopizität zogen wir jedoch den Umweg über das Dipikrat vor, welches ein beständiges und durch Umkristallisieren aus Wasser leicht zu reinigendes Salz des Murexins darstellt.

Die Entfernung der Pikrinsäure aus dem Dipikrat mit den üblichen Methoden bot ernstliche Schwierigkeiten, weil die Base sowohl in alkalischem wie in saurem Medium sehr unbeständig ist.

Das salzsaure Chlorid des Murexins konnte jedoch leicht und in bester Ausbeute aus dem Dipikrat erhalten werden, indem dieses mit der stöchiometrischen Menge von salzsaurem 2,4-Diguanidin-phenyl-lauryl-äther[8]) (III)  in siedendem Wasser zum Umsatz gebracht wurde.

Durch doppelte Umsetzung wurde somit das unlösliche Dipikrat des 2,4-Diguanidin-phenyl-lauryl-äthers und eine reine wäßrige Lösung vom salzsauren Chlorid des Urocanyl-cholins erhalten, aus welcher dieses leicht in kristalliner Form isoliert werden konnte[9]).

Über Murexin und murexinähnliche Stoffe sind eingehende toxikologische und pharmakologische Untersuchungen im Gange.

Die Elementaranalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter Leitung von Dr. F. Canal ausgeführt, dem wir für seine Mitarbeit danken.

Beschreibung der Versuche

1. α-Chlor-β-[imidazolyl-4(5)]-propionsäure-2-chloräthylester (II)

10 g α-Chlor-β-[imidazolyl-4(5)]-propionsäure werden mit 50 g HCl gesättigtem Äthylenchlorhydrin 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Das überschüssige Chlorhydrin wird i. V. entfernt. Man nimmt mit Wasser auf, macht alkalisch und extrahiert sofort 4- oder 5-mal mit Äther (oder Benzol).

Die Ätherlösungen werden gründlich mit Wasser gewaschen, dann mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. V. erhält man ungefähr 7 g der rohen Verbindung I als sehr dickes Öl. Das Produkt, welches dazu neigt, sich mit der Zeit hydrolytisch zu spalten, wurde in dieser Form für die nachfolgende Reaktion verwendet.

---

[8]) Ital. Patent deponiert am 25. 7. 1951, no 7377. Siehe auch: A. Di Marco e V. Zavaglio, Lo Sperimentale **101**, 283 (1951); C. Pasini, Ann. di Chimica **42**, 40 (1952).

[9]) Die Zweckdienlichkeit dieser Reaktion (unter Verwendung der angeführten Verbindung sowie anderer), sowohl für die quantitative Fällung der Pikrinsäure wie auch zum Zwecke, rasch in hohen Ausbeuten reine Salze organischer Basen aus ihren Pikraten zu erhalten, bildet Gegenstand weiterer Untersuchung.

2. Urocanyl-cholin-chlorid

7 g des rohen Esters II, gelöst in 100 ccm wasserfreien Acetons und auf ungefähr —20° gekühlt, werden mit 14 ccm Trimethylamin, ebenfalls auf —20° gekühlt, versetzt und sofort in eine Stahlflasche von ungefähr 300 ccm Inhalt und mit Druckmesser versehen eingeführt. Das Reaktionsgefäß wird, unter ständigem Schütteln, 40 Stunden bei 85—90° und bei einem Innendruck von 4 atü gehalten. Man läßt abkühlen und öffnet bei 40°. Im Reaktionsgefäß ist neben der Acetonlösung eine zähe, z. T. kristalline, an den Wandungen haftende Masse vorhanden.

Aus der flüssigen Phase scheidet sich nach mehrtägigem Stehen in verschlossenem Glaskolben eine kleine Menge Urocanyl-cholin-chlorid als farblose kristallinische, äußerst hygroskopische Substanz ab. Für die Analyse wird das Produkt in abs. Alkohol gelöst, mit abs. Aceton gefällt und dann über Phosphorpentoxyd bei 56°/15 getrocknet.

$C_{11}H_{18}O_2N_3Cl \cdot H_2O$ (277,7)	Ber.	C 47,57	H 7,26
	Gef.	» 47,32	» 7,24

3. Urocanyl-cholin-dipikrat

Die feste Phase löst man in Wasser, behandelt mit Tierkohle, filtriert und läßt unter Rühren in eine wäßrige Pikrinsäurelösung einlaufen.

Der gelbe Niederschlag ergibt nach 2- bis 3-maligem Umkristallisieren aus siedendem Wasser das Dipikrat des Urocanyl-cholins in gelben Nadeln vom Schmp. 221—222° (Zers.). Mischschmp. mit dem natürlichen Murexin-pikrat 220—222° (Zers.).

$C_{11}H_{18}O_2N_3 \cdot C_6H_2N_3O_7 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (681,5)	Ber.	C 40,54	H 3,40	N 18,50
Synth. Produkt	Gef.	» 40,34	» 3,42	» 18,60
Natürl. Produkt	»	» 40,58	» 3,55	» 18,58

4. Urocanyl-cholin-chlorid-hydrochlorid

0,336 g salzsaurer 2,4-Diguanidin-phenyl-lauryläther (III) und 0,477 g Urocanyl-cholin-dipikrat werden gemischt, fein pulverisiert und dann in kleinen Mengen, unter Rühren, in 40 ccm siedendes Wasser eingetragen. Es beginnt sich sofort ein gelber flockiger Niederschlag zu bilden. Nach beendetem Eintragen läßt man noch 15 Min. kochen, kühlt dann ab und filtriert den aus dem Dipikrat von III bestehenden gelb-orangen Niederschlag ab. Ausbeute nahezu theoretisch.

Das leicht gelblich gefärbte Filtrat erhält man nach Passieren einer dünnen Schicht Norit (30—40 mg in einer Schichtdicke von 2 mm) farblos. Es wird i. V. zur Trockne verdampft, mit abs. Alkohol aufgenommen, filtriert und schließlich mit wasserfreiem Äther gefällt.

Das so erhaltene salzsaure Chlorid trocknet man bei 78°/15 über Phosphorpentoxyd. Es enthält $^1/_2$ Mol. Kristallwasser und ist ein hygroskopisches mikrokristallines Pulver vom Schmp. 219—221° (Zers.). Mischschmp. mit dem Salz des natürlichen Murexins 218—220° (Zers.). Ausbeute 90% d. Th. Bei Behandlung in wäßriger Lösung mit Pikrinsäure bildet sich wieder das Dipikrat.

$C_{11}H_{18}O_2N_3Cl \cdot HCl \cdot {}^1/_2H_2O$ (305,2)	Ber.	C 43,29	H 6,60	N 13,76	Cl 23,23
Synth. Chlorid	Gef.	» 42,96	» 6,85	» 13,69	» 23,10
Chlorid aus Murexin	»	» 42,60	» 6,57	» 13,51	» 23,21

Die beiden Chloride zeigen dasselbe Absorptionsspektrum im U.V.-Gebiet (Fig. 2) und kuppeln mit Diazoniumsalzen (diazotierte Sulfanilsäure und diazotiertes p-Nitroanilin) in alkalischem Medium unter Bildung von Azofarben gleichen Tones und gleicher Intensität.

Auch pharmakologisch ist eine vollkommene qualitative und quantitative Identität des synth. und des natürl. Murexins wahrzunehmen: identisch ist die nikotinartige erregende Wirkung auf den Blutegelmuskel und auf den Rectus

abdominis des Frosches, identisch die curareartige Wirkung beim Frosche und beim Hunde, identisch endlich die akute Toxizität beider Substanzen (mittlere tödliche Dosis bei der Maus nach intravenöser Verabreichung = 8,4 mg pro kg Körpergewicht).

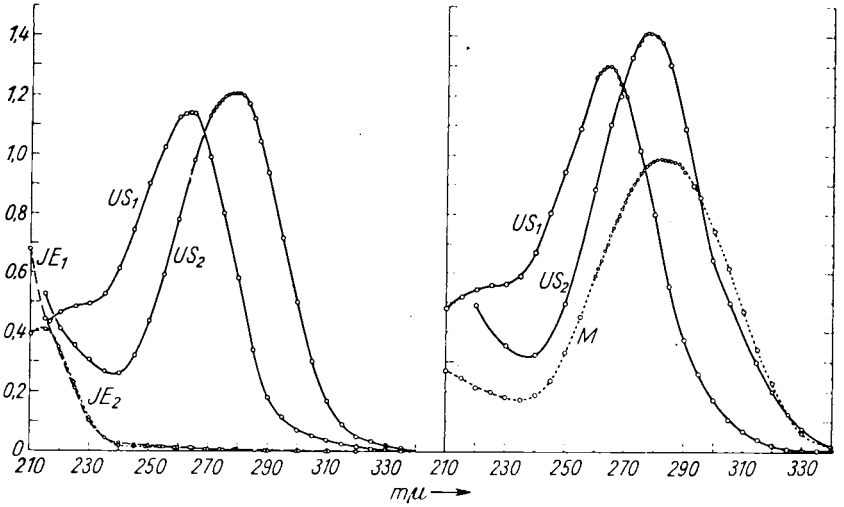


Fig. 1 Fig. 2

Fig. 1. U.V.-Absorptionsspektrum der β-[Imidazolyl-(4)]-essigsäure (IE) und der synth. Urocaninsäure (US) bei p_H 4,5 (IE_1—US_1) und 11,7 (IE_2—US_2).
10,8 mg IE, bzw. 10,2 mg US in 1000 ccm dest. Wasser.

Fig. 2. U.V.-Absorptionsspektrum des natürlichen Murexin-chlorids (M) bei p_H 4,5 und der aus Murexin gewonnenen Urocaninsäure, bei p_H 4,5 (US_1) und 11,7 (US_2).
17,8 mg M, bzw. 10,6 mg US in 1000 ccm dest. Wasser.

Durch Säurehydrolyse (1—2 Stunden am kochenden Wasserbad mit 1 n-HCl) spalten sich natürl. Murexin und synth. Urocanylcholin, wobei aus beiden Cholin-chlorid und salzsaure Urocaninsäure frei werden.

Das Cholin-chlorid ist als Reineckesalz und pharmakologisch durch die charakteristischen Eigenschaften seines Acetylderivates zu erkennen; die salzsaure Urocaninsäure (eventuell nach Umwandlung in die freie Urocaninsäure) konnte man einwandfrei durch Papierchromatographie (Rf = 0,12, bei Anwendung von n-Butanol gesättigt mit 1n-HCl als Lösungsmittel), U.V.-Absorptionsspektrum (Fig. 1—2), Schmp. 217—218° (Zers.) und Analyse identifizieren.

$C_6H_6O_2N_2 \cdot 2H_2O$ (174)	Ber.	C 41,17	H 5,88	N 16,47
aus synth. Murexin	Gef.	» 41,28	» 5,82	» 16,39
aus natürl. Murexin	»	» 41,25	» 5,93	» 16,41

Das Absorptionsspektrum im U.V. der Urocaninsäure zeigt beim Übergang von p_H 4,5 zu p_H 11,7 eine Erhöhung und eine Verschiebung des Absorptionsmaximums von 263—265 nach 276—278 mμ (Fig. 1—2).

Wie aus Fig. 2 ersichtlich ist, zeigt das Murexin bei p_H 4,5 ein Absorptionsmaximum (280—282 mμ), welches merklich nahe dem der Urocaninsäure bei p_H 11,7 ist.

Es sind Untersuchungen im Gange, um die Bedeutung dieser Beobachtungen aufzuklären.

Über die Nebenreaktionen bei der Phenolspaltung der Diazoniumsalze, I

Von *Helmut Gies* und *Emanuel Pfeil*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg)

(Eingelaufen am 5. August 1952)

Bei der präparativ wichtigen Darstellung von Phenolen durch „Verkochen" von Diazoniumsalzen in wäßriger Lösung treten fast immer dunkel gefärbte Nebenprodukte auf, die man unter der einheitlichen Bezeichnung „Diazoharze" zusammengefaßt hat[1]), obwohl sie, je nach ihrer Herkunft, ganz verschiedene Eigenschaften besitzen und mit Sicherheit Gemische mehrerer Stoffe darstellen. Durch diese Begleitreaktionen werden die Ausbeuten an den gewünschten Produkten oftmals beträchtlich vermindert[2]); die Harze halten zudem hartnäckig Phenole fest und greifen sogar störend in die Reaktionen der Diazoniumsalze ein. So wird nach H. Kothe[3]) die Stabilität wäßriger Diazoniumlösungen durch Diazoharze vermindert. E. Pfeil und O. Velten[4]) finden, daß in technischen Diazoniumsalz-Lösungen stark reduzierende Verunreinigungen enthalten sind. Diese verhalten sich daher gegenüber Metallsalzen anders als reine Lösungen.

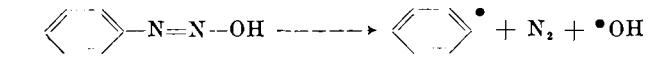
Trotz der erheblichen praktischen Bedeutung der harzbildenden Reaktionen ist die Literatur darüber sehr gering. Wir finden in dem uns zugänglichen Schrifttum lediglich zwei Arbeiten, welche sich speziell damit befassen[5, 6]). Das dürfte seinen Grund wohl in den wenig angenehmen Eigenschaften der Diazoharze haben.

Mehr ist über einige definierte Nebenprodukte der Phenolspaltung bekannt. So wurden p-Oxydiphenyl, und Diphenyläther bei der Verkochung von Benzoldiazoniumsalzen gefunden. Auch Kohlenwasserstoffe begleiten anscheinend die Phenole regelmäßig. Gelegentlich ist die Ausbeute daran recht bedeutend[7–13]).

---

[1]) Siehe P. Griess, A. **137**, 78 (1866).
[2]) I. C. Cain und G. M. Norman, Chem. Soc. **89**, 24 (1906).
[3]) Dissertation Leipzig **1937**, 42.
[4]) A. **565**, 183 (1949).
[5]) R. E. Jolles, Atti R. Acad. Linc. **55**, 292, 395 (1932).
[6]) G. Oddo, Gazz. **65**, 1037 (1935).
[7]) E. Wroblewsky, A. **168**, 158 (1873).
[8]) R. Meyer und L. Friedland, B. **32**, 2108 (1899).
[9]) W. R. Orndorff und J. J. Kennedy, Am. **39**, 88 (1917).
[10]) M. L. Crossley, R. W. Kienle, H. Benbrook, Am. **62**, 1400 (1940).
[11]) J. H. Gorvin, Chem. Soc. **1951**, 1693.
[12]) E. R. Alexander und R. E. Burge, Am. **72**, 3100 (1950).
[13]) H. Gelissen und P. Hermann, B. **58**, 984 (1925).

Nach J. H. Merz und W. A. Waters[14]) sowie J. H. Gorvin[15]) soll bei der Verkochung das im Gleichgewicht mit dem Diazoniumsalz in Lösung vorhandene Diazohydrat der Homolyse unterliegen, wobei neben Phenylradikal Stickstoff und Hydroxylradikal entstehen:



Das Phenylradikal entweicht aus dem Reaktionskomplex und verbindet sich, nach einer Zeit freier Existenz in Lösung, mit Wasserstoff, den es aus einem in der Lösung befindlichen organischen Molekül herausschlägt. Der dabei dehydrierte Rest bildet Diazoharz.

H. Hodgson[16]) weist darauf hin, daß es wenig wahrscheinlich sein dürfte, daß sich Phenyl- und Hydroxyl-Radikal, voneinander trennen, ohne sich zum Phenol zu vereinigen.

Verkochung reiner Diazoniumsalze in Wasser

Die für die folgenden Untersuchungen notwendigen reinen Diazoniumlösungen sind auf dem üblichen Weg, durch Diazotierung der Amine, nicht zu erhalten. Zuverlässige Präparate bekamen wir nur durch Auflösen der nach A. Hantzsch und E. Jochem[17]) hergestellten festen Diazonium-bisulfate.

Verkocht man solche Lösungen, so findet sich, wenn man vom Benzoldiazonium-bisulfat oder einem positivierend substituierten Salz ausgegangen ist, keine Spur von Harz. Aus verd., bis zu 0,1-molaren Lösungen entweicht der Stickstoff quantitativ, die Phenolausbeute ist die theoretische. Wenn überhaupt Nebenprodukte gebildet werden, so ist deren Menge so gering, daß sie mit den üblichen Mitteln nicht nachzuweisen sind.

Bei der Zersetzung konz. Lösungen ist die Ausbeute an Phenolen merklich geringer, es scheiden sich am Ende der Umsetzung braunrote Öltropfen aus. Auf Zufügen von Lauge färbt sich der Ansatz an der Luft blaugrün. „Diazoharze" werden aber auch in diesem Falle nicht gebildet, dagegen tritt eine Reihe von definierten Verbindungen auf, die in Tab. 1 zusammengestellt sind.

Von dem braunroten Farbstoff, der die Verfärbung des ausgeschiedenen Phenols bewirkt, konnten wir nicht genügend Material für eine nähere Untersuchung sammeln. Der Vergleich der Absorptionsspektren ergab, daß er nicht identisch mit Trisazophenol ist.

---

[14]) Chem. Soc. **1949**, 2427.
[15]) Thesis, Univ. Wales s. a. [11]).
[16]) Chem. Soc. **1948**, 558.
[17]) B. **34**, 3338 (1901).

Tab. 1

Nebenprodukte bei der Verkochung von 3,0 g des angegebenen Diazoniumsalzes in 15 ccm H_2O

Diazoniumsalz	roter Farbstoff	Diphenyläther	p-Oxydiphenyl	Oxyazokörper	Diarylsulfat (roh)
Benzol-	+	0,03 g	0,045 g	0,004 g	0,140 g
o-Toluol-	—	Spur	—	Spur	—
p-Toluol-	+	0,05 g	—	Spur	0,120 g
Mesitylen-	—	Spur?	—	—	0,150 g

Die Aufklärung der Konstitution des durch Oxydation an der Luft gebildeten blaugrünen Farbstoffes gelang uns erst im Zusammenhang mit der Untersuchung unreiner Diazoniumlösungen. Er soll daher an dieser Stelle besprochen werden.

Verd. Lösungen des Mesitylendiazonium-Salzes färben sich beim Erwärmen gelb, konz. sogar tiefbraun. Beim weiteren Kochen hellt sich die Lösung wieder auf und ist farblos, wenn alles Diazoniumsalz zersetzt ist. Ursache der Verfärbung ist eine Additionsverbindung von Mesitol an Diazoniumsalz, die sich beim Zusammentreffen der Komponenten sofort bildet.

Neutrale Phenyl-schwefelsäure-ester

Interessant ist die Bildung von neutralen Estern der Schwefelsäure bei der Verkochung von Diazonium-bisulfaten. Di-p-kresylsulfat und das bisher unbekannte Di-mesitylsulfat konnten wir in kristallisiertem Zustand isolieren. Da die übrigen Ester nicht kristallisieren, mußten wir auf eine völlige Reindarstellung verzichten und uns damit begnügen, die Ausbeuten aus dem Schwefelgehalt der erhaltenen Gemische zu errechnen.

Tab. 2 gibt einen Überblick über die gefundenen Werte. Die Ausbeuten an reinen Substanzen gehen wegen der schwierigen Abtrennung aus den Reaktionsgemischen nicht über die Hälfte der

Tab. 2

Ausbeuten an neutralen Estern der Schwefelsäure beim Verkochen von Diazoniumsulfaten in gesättigter Ammonsulfatlösung

Diazoniumsalz	Ausbeute in %	
	roh	rein
Benzol-	7,5	
p-Toluol-	11,5	6
m-Toluol-	8	
p-Xylol-	14	
o-Xylol-	15	
Mesitylen*)-	—	7,5

*) Ohne Ammonsulfat.

wirklich gebildeten Menge hinaus. Da die Ausgangsmaterialien der Synthese aber billig sind, könnte sich u. U. eine Darstellung der sonst nicht leicht zugänglichen Ester auf diesem Wege empfehlen.

Die Ausbeute an Estern wird durch Zusatz von H^+ und Sulfationen erhöht, auch Phenylschwefelsäuren wirken ausbeutesteigernd. Vermutlich sind letztere Zwischenstufen der Reaktion, sie könnten sowohl aus Phenol und Schwefelsäure als auch aus Diazoniumionen und Bisulfat-ionen gebildet werden. Da wir finden, daß der Zusatz von Phenol vor der Verkochung die Ausbeute an neutralen Sulfaten nicht steigert, möchten wir annehmen, daß der Weg über die Reaktion des Bisulfat-ions mit dem Diazoniumion wahrscheinlicher ist. Demnach würde sich die Bildung der Ester in den folgenden Stufen abspielen:

$$[Ph{-}N_2]^+ + HSO_4' \dashrightarrow N_2 + Ph{-}O{-}SO_2{-}O' + H^+$$

$$Ph{-}O{-}SO_2{-}O' + [Ph{-}N_2]^+ \dashrightarrow Ph{-}O{-}SO_2{-}O{-}Ph + N_2$$

Die Bildung von Kohlenwasserstoffen bei der Zersetzung von Diazoniumlösungen

Da der Nachweis von Benzol besonders einfach ist [18]) haben wir die Prüfung auf Kohlenwasserstoffe an Benzoldiazonium-Lösungen durchgeführt. Waren diese verdünnt, so ließ sich nach dem Verkochen niemals Benzol nachweisen; bildete sich dagegen, was in konz. Lösungen die Regel ist, bei der Verkochung das Nebenprodukt, welches sich an der Luft grünblau färbt, so fand sich im Ansatz immer etwas Benzol. Zwischen den Begleitreaktionen der Phenolspaltung und der Bildung von Kohlenwasserstoffen besteht offensichtlich ein Zusammenhang. Wir finden allerdings in verd. Lösungen, welche schwächer sauer sind und daher mehr Diazohydrat enthalten, kein Benzol und in den konzentrierteren, stärker sauren, nachweisbare Mengen davon. Daraus folgt, daß die von W. A. Waters [14]) angenommene Beziehung zwischen Diazoharzen und Kohlenwasserstoffen nicht bestehen kann, da in diesem Falle ein verstärktes Auftreten von Benzol in verd. Lösungen zu erwarten wäre.

Zersetzung unreiner Diazoniumlösungen

a) *Benzoldiazoniumsalz.* Bei der Verkochung von Lösungen, welche durch Diazotierung von Anilin hergestellt wurden, treten normalerweise dunkle schmierige Massen auf, die bei anhaltender Behandlung mit Wasserdampf hartnäckig festgehaltenes Phenol

[18]) K. A. Hofmann, B. **39**, 340 (1906).

verlieren und dabei fest und spröde werden. Das so erhaltene Diazoharz ist tiefbraun gefärbt, in Wasser und verd. Säuren unlöslich, wenig löslich in Eisessig und Pyridin, leicht löslich in Alkalien oder konz. Schwefelsäure. Die Elementaranalyse zeigt je nach Herkunft des Harzes schwankende Werte; typisch ist folgendes Ergebnis:

C 69,3; H 2,9; N 8,5 O (Differenz) = 19,3. Auf C_6 ber.: $C_6H_3N_{0,8}O_{1,2}$.

Da beim Verkochen reiner Diazoniumlösungen kein Harz gebildet wird, muß der gefundene Körper aus einer Verunreinigung stammen. Wir fanden in allen verharzenden Diazoniumlösungen stets das p-Nitrosophenol. Es läßt sich mit Äther daraus extrahieren. Nur wenn man die Diazotierung peinlich genau bei Temperaturen unterhalb + 3° ausführt und das Nitrit langsam zufügt, ist kein Nitrosophenol nachweisbar. Solche Lösungen geben aber auch nach Zerstörung der überschüssigen salpetrigen Säure beim Verkochen kein Harz. Steigt die Temperatur während der Diazotierung nur vorübergehend auf 10° an, so wird bereits Nitrosophenol gebildet.

Tab. 3
Ausbeute an Harz bei der Verkochung von 100 ccm 1-n reiner Diazoniumlösung unter Zusatz von Nitrit

$NaNO_2$ g	Harz g
0	0,0
1	0,48
2	0,86
5	1,3

Die Harzausbeuten steigen an, wenn die verkochte Lösung Nitrit im Überschuß enthält, s. Tab. 3.

Das in saurer Lösung gebildete „Diazoharz" ist also in Wirklichkeit ein Nitrosoharz, das allein aus Phenol und salpetriger Säure entsteht. Wir konnten es daher auch direkt durch Behandeln von Phenol mit Nitrit in saurer Lösung gewinnen.

In erster Linie muß wohl das immer im Überschuß angewandte Nitrit als Ursache der Harzbildung anzusehen sein. Bei unsachgemäßer Diazotierung wird aber die Bildung von Nitrosophenol während dieser Operation selbst eine Rolle spielen.

Struktur des Nitrosoharzes

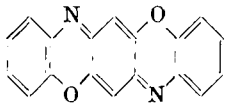
Die Phenolgruppen der verharzten Nitrosophenolmolekule bleiben offenbar zum Teil erhalten, da das Harz sich leicht in Laugen löst. Mit Benzoylchlorid in Natronlauge lassen sich die phenolischen OH-Gruppen verestern. Das Reaktionsprodukt ist unlöslich in Laugen, löslich in Benzol und kann aus dieser Lösung an Al_2O_3 chromatographisch in mehrere Fraktionen zerlegt werden, deren

Hauptanteile 39% Benzoyl enthalten, entsprechend 70% der auf C_6 berechneten möglichen Menge Benzoyl.

Die Reduktion führt sauer und alkalisch zu einer schwach gefärbten Hydrostufe, welche mit Sauerstoff sehr schnell wieder in das ursprüngliche Harz übergeht. Die reduzierende Acetylierung mit Zinkstaub-Essigsäureanhydrid in Eisessig liefert ein peracetyliertes, hellgefärbtes Produkt mit 28,4% Acetyl entsprechend einer Acetylgruppe pro Benzolring. Der größere Teil der Sauerstoffatome ist also direkt benzoylierbar, ein kleinerer wird erst nach der Reduktion erfaßt. Darüber hinaus scheint auch Sauerstoff, wie aus der Analyse hervorgeht, an Stickstoff gebunden zu sein.

Permanganat baut das Harz in alkalischer Lösung zu Oxalsäure, Kohlensäure, Ammoniak und Stickstoff ab, Bleisuperoxyd in Schwefelsäure nach Willstätter liefert nur 1—2% Chinon*). Bei der Zinkstaubdestillation entstehen geringe Mengen von Anilin, Phenol, p-Aminophenol, Carbazol und Phenazin.

Im Harz selbst findet sich etwas Triphen-dioxazin, das infolge



seiner Unlöslichkeit in Alkalien von diesem getrennt werden kann. Es entsteht wahrscheinlich aus dem o-Nitrosophenol, welches neben dem p-Isomeren bei der Verharzung gebildet wird.

b) *p-Toluoldiazoniumsalz.* Bei der Verkochung unreiner Lösungen von p-Toluoldiazoniumsalzen in Wasser wird ein Nitroso-Kresolharz gebildet. Die Analyse ergibt:

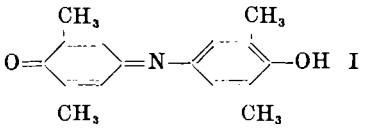
C 73,5; H 5,55; N 4,54; O (direkt) 16,4.

Etwa drei Gruppen C_7 entfallen auf ein N-Atom, alle Ringe tragen Sauerstoff. Aus der gesteigerten Löslichkeit, das Harz löst sich z. B. leicht in Aceton, muß man schließen, daß das Kresolharz nicht so weitgehend vernetzt ist, wie das Phenolharz.

c) *1,3-Xylol-2-diazoniumsalz.* Beim Verkochen mit Nitrit wird eine dunkle harzige Substanz gebildet, die sich zum Teil in Alkalien löst. Die zunächst gelbbraune Lösung färbt sich beim Stehen an der Luft schön smaragdgrün, auf Zusatz von Säuren schlägt die grüne Farbe nach Rot um. Aus essigsaurer Lösung läßt sich der Farbstoff in Benzol oder Äther aufnehmen. Die chromatographische Trennung an Al_2O_3 in Benzol liefert einen gelben und einen violettroten Farbstoff, von denen der letztere alle Eigenschaften eines

*) Das Harz aus Diazoniumsalzen liefert im Gegensatz zum reinen Nitrosoharz bei der Oxydation mit Permanganat etwas Benzoesäure, die jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit aus dem beigemengten p-Oxydiphenyl stammt (s. Tab. 1).

Indophenols besitzt. Nach dem Vergleich der Absorptionsspektren liegt das Tetramethylindophenol (I) vor.



I

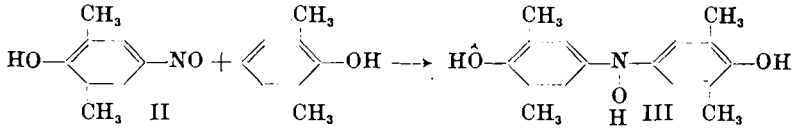
I wird auch erhalten, wenn man das nicht oxydierte Harz in Äther löst und alle Amine durch Ausschütteln mit verd. Salzsäure entfernt. I scheint daher im Harz teilweise als Leukostufe vorzuliegen, ein Teil des nach der Oxydation isolierten Indophenols wird aber auch durch Vereinigung von Dimethyl-p-aminophenol mit Xylenol gebildet, da die salzsauren Extrakte aus der ätherischen Lösung des Harzes auf Zusatz von Laugen und Xylenol ebenfalls an der Luft I liefern.

Die Verharzung von 1,3-Dimethyl-2-oxy-5-nitrosobenzol (Nitrosoxylenol) in verd. Schwefelsäure zeigt ein der Verharzung des Diazoniumsalzes völlig analoges Bild. Auch hier kann die Leukoverbindung von I neben dem Aminophenol nachgewiesen werden.

d) *Mesitylendiazoniumsalz.* Diese Salze geben in Gegenwart von Nitrit ein Harz, welches sich ähnlich wie das eben beschriebene verhält. Auch hier kann chromatographisch I abgetrennt werden. Außerdem findet sich darin ein nicht näher identifizierter Körper vom Schmp. 137° und p-Oxy-dimethyl-benzaldehyd. Die Reindarstellung des gelben Farbstoffes, der I hier wie bei dem Xyloldiazoniumsalz begleitet, gelang uns nicht.

Mechanismus der Harzbildung

Die Bildung der Harze geht in allen beschriebenen Fällen auf die Reaktion der salpetrigen Säure mit Phenolen zurück. Am klarsten stellt sich der Vorgang beim 1,3-Xyloldiazoniumsalz dar. Dort kann die salpetrige Säure nur in der unbesetzten p-Stellung zur OH-Gruppe eingreifen. Das Nitrosophenol reagiert in saurer Lösung mit einem zweiten Molekül Phenol:



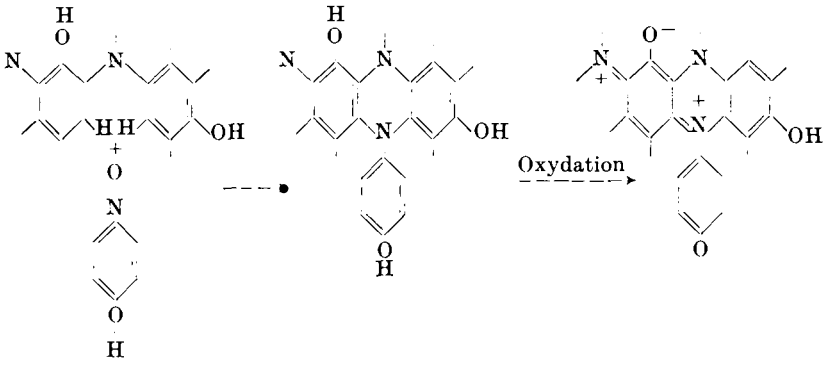
II und III sind starke Reduktionsmittel, welche untereinander zu reagieren vermögen. Bei der Reduktion geht III in die Leukostufe des Indophenols I über, II wird zum Aminophenol reduziert, welches sich in den Harzen ebenfalls vorfindet. Das reduzierende

Molekül wird anscheinend völlig abgebaut, so fanden wir bei der Verharzung des unsubstituierten Phenols Kohlensäure und Ammoniak als Endprodukte.

Die Harzbildung beim Mesitylendiazoniumsalz geht den gleichen Weg. Die p-ständige Methylgruppe wird jedoch vorher vermutlich zur Oxymethylengruppe oxydiert und bei der Nitrosierung als Formaldehyd abgespalten. Auf den primären Angriff an der Methylgruppe deutet auch der im Harz aufgefundene p-Oxy-dimethylbenzaldehyd.

Die Reaktion verläuft bei dem unsubstituierten p-Nitrosophenol grundsätzlich nach dem gleichen Mechanismus. Die Umsetzung ist aber dadurch kompliziert, daß im Nitrosophenol zwei, im Phenol, welches mitverharzt werden kann, sogar drei reaktionsfähige Stellen für den Angriff des Nitrosophenols oder der salpetrigen Säure zur Verfügung stehen. Zuerst bildet sich bei der Verharzung jedenfalls Nitrosophenol, welches dann mit seinesgleichen, mit Phenol oder schon vorhandenen Anfangsstufen der Harzbildung reagieren kann.

Im Endzustand ist das Harz gegen Säuren sehr beständig, es kann also nur in geringem Maße säurelabile Indophenolbrücken enthalten. Diese letzteren, die zu Anfang wohl entstehen, werden anscheinend durch weiteren Einbau von Nitrosophenol oder salpetriger Säure in Dihydrophenazinringe umgewandelt, die danach zum Phenazonium-system oxydiert werden:



Das Harz stellt sich also als ein Netzwerk von Ringen dar, abwechselnd Benzolringe mit Pyrazinringen. Alle Benzolringe tragen Sauerstoff, in der Mehrzahl Phenolgruppen, zum kleineren Teil Chinongruppen. Ein Teil der Stickstoffatome hält ebenfalls Sauerstoff gebunden. An den Enden des Systems befinden sich wenige Benzolringe, welche nur durch eine Indophenolbrücke mit dem Molekül verbunden sind. Diese liefern bei der Oxydation mit

PbO_2 das Chinon, bei der Zinkstaubdestillation Anilin, Phenol, Aminophenol und deren Brenzprodukte Carbazol und Phenazin. Die Zahl der Verknüpfungsmöglichkeiten zwischen Phenol und Nitrosophenol ist derartig groß, daß es aussichtslos erscheint, auch nur ein vereinfachtes Bild des Harzmoleküls zu entwerfen.

Wenn sehr wenig Nitrosophenol mit sehr viel Phenol verharzt wird, dann bleibt die Reaktion zumeist auf der Stufe des Indophenols stehen. Dies ist der Fall bei der Zersetzung der konz. reinen Diazoniumlösungen (s. Seite 12). Offenbar enthält auch unser reinstes Salz noch sehr geringe Mengen Nitrit, die sich erst in konz. Lösungen bemerkbar machen können. Daher liefern diese Ansätze in alkalischer Lösung an der Luft Indophenol, welches sich durch seine grünblaue Farbe kenntlich macht.

Das hydrierte Harz, ohne Zweifel das erste Reaktionsprodukt, ist wie alle Zwischenstufen der Verharzung ein starkes Reduktionsmittel, welches in der Lage ist, Diazoniumionen zu Kohlenwasserstoffen zu reduzieren. Dafür spricht die Begierde, mit welcher das reduzierte Harz in den oxydierten Zustand übergeht. Sehr wahrscheinlich werden die beim Verkochen unreiner Diazoniumlösungen immer auftretenden Kohlenwasserstoffe unter Mithilfe der Harzvorstufen gebildet. Der Nachweis der Reduktionsprodukte in verharzten Diazoniumlösungen kann also keineswegs als Beweis für die Existenz freier Radikale in Lösung angesehen werden. Damit soll nicht darüber entschieden werden, ob die Phenolspaltung über radikalische oder ionische Mechanismen abläuft. Wir möchten es aber als wahrscheinlich ansehen, daß freie Radikale nur selten auftreten. Wo sie als Zwischenstufen erscheinen, reagieren sie zumeist mit einem in unmittelbarer Nachbarschaft befindlichen Partner.

Schlußfolgerungen für die Praxis

Die lästige Harzbildung bei der Verkochung von Diazoniumlösungen läßt sich vermeiden, wenn man das Auftreten von Nitrosophenolen verhindert. Dies kann man durch sehr sorgfältige Diazotierung erreichen. Bequemer ist es, wie üblich, schnell zu arbeiten und dann die Diazoniumlösung in der Kälte mit verd. Permanganatlösung zu behandeln, bis deren Farbe einige Zeit bestehen bleibt. Dadurch wird die überschüssige salpetrige Säure samt allen Harzvorstufen zerstört.

Zur Vermeidung der Umsetzung von bereits gebildetem Phenol mit Diazoniumsalz empfiehlt es sich, so verdünnt als möglich zu verkochen oder das Phenol, wie üblich, durch Wasserdampfdestillation laufend zu entfernen. Dabei läßt sich allerdings nicht ganz vermeiden, daß sich evtl. durch die ansteigende Sulfationenkonzentration die Bildung neutraler Schwefelsäureester als Nebenreaktion in den Vordergrund schiebt.

Beschreibung der Versuche

Die Diazonium-bisulfate[19]) werden durch Umfällen aus Eisessig-Dioxan gereinigt. Analyse durch Verkochen in verd. wäßriger Lösung und nachfolgende Titration der dabei gebildeten Schwefelsäure. Die reinen Salze waren nie zur Explosion zu bringen, eine unreine Verbindung explodierte einmal auf Schlag.

Benzoldiazonium-bisulfat. Verd. Lösung: 3,0 g in 500 ccm H_2O gelöst. Beim Erwärmen auf wenig über Zimmertemperatur Zersetzung. Nach kurzem Sieden ist alles Diazoniumsalz zerlegt, die Lösung ist völlig klar. Außer Phenol können keine Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden.

Konz. Lösung: 3,0 g Diazoniumsalz in 15 ccm H_2O, bei 50° lebhafte Zersetzung. Nach deren Beendigung enthält die Lösung rotbraune Tropfen. Beim Erkalten scheiden sich in der wäßrigen Phase weiße Kristallblättchen ab. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Methanol 160°, ebenso Mischschmp. mit p-Oxydiphenyl. Ausbeute 45 mg Rohprodukt.

Die noch saure Lösung wird der Wasserdampfdestillation unterworfen, das Destillat alkalisch gemacht und ausgeäthert. Dabei gehen 30 mg eines farblosen Öles in den Äther, welches bei der Destillation im Dreikugelrohr nach Späth ohne Rückstand übergeht und danach zu farblosen Kristallen vom Schmp. 27,5° erstarrt. Mischschmp. mit Diphenyläther ohne Depression.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wird mit Äther ausgeschüttelt, und die ätherische Schicht mehrfach mit 2n-Lauge extrahiert. Lauge färbt sich gelb. Beim Ansäuern fallen daraus 4 mg eines gelblichen Pulvers, dessen Absorptionsspektrum identisch mit dem des p-Oxy-azobenzols ist.

Die extrahierte ätherische Schicht liefert nach dem Verjagen des Äthers 140 mg rötlich gefärbtes Öl, das auf keine Weise zur Kristallisation zu bringen ist, es enthält Schwefel. Unlöslich in konz. Säuren und Laugen und Wasser, löslich in Äther. Es handelt sich dabei um noch unreines Diphenylsulfat.

p-Toluol-diazoniumbisulfat. Rechteckige Blättchen mit gerader Auslöschung. Knoevenagel[20]), der ein sicher unreines Produkt in Händen hatte, beschreibt Nadeln. Zersgsp. 93°. Verpufft in der Flamme.

3 g Salz in 500 ccm Wasser verkocht liefern nur p-Kresol. 3 g in 15 ccm Wasser geben nach der oben beschriebenen Aufarbeitung die in Tab. 1 angegebenen Ausbeuten.

o-Toluol-diazoniumsulfat. Das Salz ist relativ instabil, die wäßrigen Lösungen spalten schon wenig oberhalb Zimmertemperatur lebhaft Stickstoff ab. Verd. und konz. Lösungen liefern praktisch nur o-Kresol.

Mesitylendiazoniumbisulfat. Schöne farblose Nädelchen mit gerader Auslöschung Zersgsp. 74°. Ist auf keine Weise zur Explosion zu bringen. Beim Stehen an der Luft Zersetzung unter Bildung von Mesitol. Die wäßrige Lösung spaltet bei 40° Stickstoff ab.

Darstellung von Diphenylsulfat

	Sdp./14 mm	Menge
1	bis 75°	3,0 g
2	„ 95°	1,3 g
3	„ 140°	3,0 g
4	„ 144°	1,7 g
5	„ 148°	2,4 g

1 Mol Anilin in 350 ccm Wasser und 150 ccm konz. Schwefelsäure diazotiert, die Diazoniumlösung mit Permanganat austitriert, mit Ammonsulfat gesättigt und verkocht. Ausgeschiedenes Öl in Äther aufgenommen, mit Natronlauge mehrmals ausgeschüttelt. Rückstand nach Verjagen des Äthers 17 g. Bei der fraktionierten Destillation i. V. wurden 5 Fraktionen erhalten.

[19]) A. Hantzsch und Jochem, B. **34**, 3338 (1901).
[20]) B. **28**, 2048 (1895).

Sdp. des Diphenylsulfates nach L. Denivelle[21]) 144°/14; Fraktionen 3—5 sind stark schwefelhaltig.

Di-p-tolylsulfat

1 Mol Toluidin wie beim Anilin beschrieben diazotiert und verkocht. Bei der Vakuumdestillation 15 g eines farblosen Öles Sdp. 176—200°/14, welches beim Abkühlen kristallin erstarrt. Farblose Blättchen aus Alkohol, gerade Auslöschung, Schmp. 62°, keine Depression mit Di-p-tolylsulfat. Ausbeute 7,5 g.

Di-m-tolylsulfat

Die Diazoniumlösung aus $^1/_{10}$ Mol m-Toluidin wie oben verarbeitet. Ausbeute an alkaliunlöslichem Harz 1,55 g. Estergehalt nach der Schwefelbestimmung 36,5%; Gesamtausbeute an Ester daraus 8,2%.

Di-p-xylylsulfat

1 Mol p-Xylidin wie beim Anilin beschrieben verarbeitet. Alkaliunlösliches Öl 30,6 g. Die Destillation i. V. liefert folgende Fraktionen:

	Sdp./12 mm	Menge	Proc. Ester
1	bis 74°	0,3 g	—
2	„ 173°	4,8 g	15,7
3	„ 188°	2,8 g	25,0
4	„ 208°	8,2 g	56,0
5	„ 227°	5,6 g	66,0

Rückstand 9 g dunkles Harz. Keine der Fraktionen konnte kristallisiert erhalten werden.

Di-1,2-dimethylphenyl-3-sulfat

Die Diazoniumlösung aus $^1/_{10}$ Mol 1,2-Dimethyl-3-aminobenzol lieferte nach der vorher beschriebenen Verarbeitung 5,16 g alkaliunlösliches Öl, mit 42,6% Ester. Gesamtausbeute an Ester 14,6%.

Di-mesitylsulfat

Die Lösung von 3 g reinem Mesitylendiazonium-bisulfat hinterließ nach der Verkochung und Aufarbeitung 180 mg eines bald erstarrenden Öles. Aus Alkohol weiße Blättchen, rechteckig, oft quadratisch. Löslich in Äther und Alkohol, unlöslich in Wasser, wäßrigen Säuren und Laugen. Schmp. 92,5°. Wird nur sehr schwer verseift.

$C_{18}H_{22}O_4S$ Ber. C 64,7 H 6,65 S 9,6
Gef. » 64,5 » 6,50 » 9,7

Verkochung von p-Toluoldiazoniumsulfat in Gegenwart von Tolylschwefelsäure

55 ccm 1 Mol. Diazoniumlösung mit 7,5 ccm konz. H_2SO_4 hergestellt, mit 55 g Ammonsulfat und 25 g Natriumbikarbonat verkocht. Nach der Aufarbeitung ist im Harz kein Schwefel nachzuweisen.

Der gleiche Versuch unter Zusatz von 4,0 g p-Tolylschwefelsaurem Kalium ergibt 2,46 g Harz mit 14,5% Ester. Gesamtausbeute an Ester 6%.

Die Verkochung des gleichen Ansatzes mit 10 g Phenol ohne Zusatz von Bikarbonat liefert 2,53 g Alkaliunlösliches mit 13% Ester. Gesamtausbeute an Ester 4,7%.

[21]) Compt. rend. **199**, 211 (1934).

Nachweis von Benzol bei der Verkochung von Benzoldiazoniumbisulfat in konz. Lösung

60 g Diazoniumsalz in 180 ccm Wasser verkocht, das Reaktionsgemisch mit Lauge versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Destillat in Äther aufgenommen. Der nach dem vorsichtigen Verjagen des Äthers hinterbleibende Rückstand (Bad nicht über 60°) wird mit 2 g reinstem Cyclohexan versetzt und an einer Drehbandkolonne hoher Leistung destilliert. Die ersten der vier erhaltenen Fraktionen geben die Reaktion von K. A. Hofmann auf Benzol.

Nachdem alles Cyclohexan übergegangen ist, wird auf Vakuumbetrieb umgestellt. Zunächst sublimiert wenig Phenol, dann folgt Fraktion 6 (0,5 ccm), die beim Abkühlen sofort erstarrt und ohne Reinigung bei 28° schmilzt. Es handelt sich um reinen Diphenyläther. Diphenyl, das an dieser Stelle auftreten könnte, müßte sich in einer Erniedrigung des Schmp. vom Diphenyläther bemerkbar machen.

Nachweis von Biphenyl in Diphenyläther

5 g reiner Diphenyläther werden mit 100 mg Biphenyl gemischt und in der Drehbandkolonne im Vakuum fraktioniert. Die erste Fraktion (0,5 ccm) geht bei 126°/12 über. Schmp. 24°, sie enthält praktisch das gesamte Biphenyl. Die nächsten Fraktionen schmelzen bei 27,5° bzw. 28°; Diphenyläther 28°.

Abwesenheit von Benzol bei der Verkochung verd. Lösungen von Benzoldiazoniumbisulfat

50 g weitgehend gereinigtes Diazoniumsalz in 750 ccm Wasser verkocht, und wie oben beschrieben aufgearbeitet. In keiner der Fraktionen war die Reaktion von K. A. Hofmann positiv. Der alkalische Rückstand der Wasserdampfdestillation blieb farblos.

Verkochung unreiner Diazoniumlösungen

Eine ohne besondere Sorgfalt hergestellte Diazoniumlösung wird mit Äther ausgeschüttelt. Braunroter Rückstand, Liebermannsche Reaktion positiv. Ein gleichartiger Versuch, bei dem die Temperatur während der Diazotierung sorgfältig unter +3° gehalten wurde, zeigt die Reaktion nicht.

Eine nitrosophenolhaltige Diazoniumlösung wird mit Permanganat austitriert, und liefert dann nach der Verkochung kein Harz. Auf Zusatz von Nitrit werden die in Tab. 3 angegebenen Harzausbeuten erhalten.

Darstellung des Nitrosoharzes aus Phenol und Nitrit

10 g Phenol, in 200 ccm Wasser gelöst, werden mit 12 ccm konz. Schwefelsäure und 7 g Natriumnitrit nitrosiert. Verharzung durch Aufkochen. Dabei entwickelt sich Kohlendioxyd. Nach dem Abzentrifugieren wird das Harz durch Wasserdampfdestillation vom eingeschlossenen Phenol befreit, danach in Lauge gelöst, ausgeäthert und mit Schwefelsäure wieder gefällt. Zur Trennung von anorganischen Bestandteilen extrahiert man das bei 150° getrocknete Rohharz erschöpfend mit Pyridin im Extraktor, und trocknet nach dem Verjagen des Lösungsmittels bei 100° über P_2O_5.

Gef. C 69,0; H 2,9; N 6,36.

Benzoylierung. 2 g getrocknetes Harz, in wenig 2n-Natronlauge gelöst, werden unter gleichzeitigem Zusatz von insgesamt 17,4 g Natriumhydroxyd mit 30 g Benzoylchlorid benzoyliert. Die Benzoylverbindung scheidet sich während der Reaktion in dunklen Flocken ab. Man nimmt das abgesaugte rohe Benzoylharz nach kurzem Trocknen an der Luft in Benzol auf, wäscht mehrmals mit verd. Natronlauge und Wasser und trocknet die Lösung mit Natriumsulfat. Bei der chromatographischen Trennung an Al_2O_3 (n. Brockmann) 5 nicht deutlich

getrennte Zonen, von denen die beiden oberen die Hauptmenge der Benzoylverbindung enthalten; Benzoylgehalt 38—39%.

Im Durchlauf der Säule finden sich gut ausgebildete Kristalle, Schmp. 122 bis 124°, unlöslich in Wasser, kaltem Methanol und Benzol. Die Substanz enthält Schwefel, Mischschmp. mit Diphenylsulfon vom Schmp. 128—129° gibt Depression.

Reduzierende Acetylierung. 5 g Harz, 10 g wasserfreies Na-Acetat und 15 g Zinkstaub mit 100 ccm Essigsäureanhydrid und 10 ccm Wasser eine Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Das Reaktionsprodukt in 1,5 l Wasser eingegossen und nach mehrstündigem Stehen filtriert. Rückstand in Dioxan gelöst, filtriert, mit Wasser ausgefällt und getrocknet, ergibt 4 g eines hellbraunen Pulvers mit 28,8% Acetyl.

Oxydation mit PbO_2[22]). 217,2 mg Harz verbrauchen nach der Oxydation 2,30 ccm n/50-Thiosulfatlösung, entsprechend 2,48 mg = 1,14% Chinon.

Oxydation mit Permanganat. 5 g Harz, in 100 ccm 4-proc. Natronlauge gelöst, werden auf dem Wasserbad mit der siedenden Lösung von 28,5 g Kaliumpermanganat in 400 ccm Wasser versetzt. Lebhafte Stickstoffentwicklung, Geruch nach Ammoniak und Isonitril. Nach Beendigung der Oxydation wird vom Mangandioxydschlamm abfiltriert. Bei Verwendung von Harz aus Diazoniumsalz kann aus dem angesäuerten Filtrat mit Äther Benzoesäure extrahiert werden, reines Nitrosoharz liefert keine ausschüttelbaren Säuren.

In der wäßrigen Phase fallen auf Zusatz von Essigsäure und $CaCl_2$ 3,5 g Calciumoxalat = 2,41 g Oxalsäure. Außer CO_2, das beim Ansäuern der alkalischen Lösung massenhaft entweicht, werden keine weiteren Bruchstücke des Moleküls gefunden. Quantitative Bestimmung des abgespaltenen Stickstoffs: 2,3% gasförmig; 2,50% als NH_3.

Zinkstaubdestillation. Aus 10 g Harz wurde im Wasserstoffstrom ein wäßriges Destillat erhalten, welches mit Äther aufgenommen und mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt wird. Aus der salzsauren Lösung gehen auf Zusatz von Laugen 7 mg einer Substanz in Äther, die nach mehrfacher Sublimation bei 245° schmilzt. Mit konz. Schwefelsäure und Benzaldehyd Rotfärbung, die Reaktion auf Carbazol.

Aus der ausgeätherten wäßrigen Lösung wird durch Wasserdampf Anilin ausgetrieben. Nachweis durch Chlorkalkreaktion. Bestimmung als Tribromanilin, Schmp. 118°, Ausbeute 220 mg = 62,5 mg Anilin.

In der zur Zinkstaubdestillation verwendeten Röhre blieben weiße Kristalle zurück, 27 mg aus 23 g Harz. Sie waren löslich in Laugen und Säuren, unlöslich in Wasser. Diacetylverbindung Schmp. 150°, Mischschmp. mit Diacetyl-p-aminophenol ohne Depression. Das rohe p-Aminophenol ist durch Phenol verunreinigt.

Isolierung von Triphendioxazin

Das Harz aus 300 g Phenol wird in Lauge gelöst und mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Das nach dem Verjagen des Äthers hinterbleibende braunrote Öl in Benzol aufgenommen und solange mit verd. Lauge extrahiert, bis sich in der benzolischen Schicht Flocken ausscheiden. Das Benzol verjagt und der Rückstand samt den ausgeschiedenen Flocken i. V. sublimiert, wobei die Temperatur des Heizbades im Verlauf von 90 Min. auf 190° gesteigert wird. Geringer Vorlauf von lorbeerblattförmigen gelblichen Kristallen, die sich mit konz. Schwefelsäure gelbgrün färben. Ab 190° schön rotes Pulver, nach erneuter Fraktionierung wiegt

[22]) B. **42**, 2165 (1909).

die bei 220—240° übergehende Substanz 7 mg. Sublimiert auf dem Koflerblock in Nadeln oder Blättchen. Gibt mit konz. Schwefelsäure Blaufärbung, die Reaktion auf Triphendioxazin. Ultraviolettspektrum in konz. Schwefelsäure identisch mit demjenigen des Triphendioxazins.

Harz aus p-Toluoldiazoniumsalz

Die Diazoniumlösung aus $^1/_{10}$ Mol p-Toluidin mit 3,5 g Natriumnitrit versetzt und verkocht. Nachdem alle flüchtigen Bestandteile mit Wasserdampf übergetrieben sind, wird der feste Rückstand abgetrennt, an der Luft getrocknet und durch Lösen in Aceton von beigemengtem Natriumsulfat getrennt. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels hinterbleiben 2,77 g Harz als dunkle glasige Masse.

Harz aus 1,3-Xylol-2-diazoniumsulfat

Die Diazoniumlösung aus $^1/_{10}$ Mol 1,3 Xylidin-2 wird mit 0,6 g Natriumnitrit versetzt und durch Eingießen in 900 ccm siedendes Wasser verkocht. Es scheidet sich ein rotbraunes Öl ab. Die gesamte Verkochungslösung wird alkalisch gemacht, dabei färbt sie sich zunächst gelb, später durch Luftoxydation grün. Aufarbeitung der grünen Lösung nach folgendem Gang:

Ausäthern, auf p_H 6 einstellen und wieder ausäthern. Rote ätherische Lösung mit $^1/_2$ konz. HCl ausschütteln. Salzsaure Lösung mit Natriumacetat auf p_H 5 einstellen, dann ausäthern. Ätherlösung mit Benzol versetzen, dann Äther verjagen.

Die benzolische Lösung wird an Al_2O_3 chromatographiert. Der Farbstoff bleibt als violettrote Zone noch unrein. Er wird mit Methanol eluiert und die Chromatographie nach Verjagen des Methanols an einer 50 cm langen und nur $^3/_4$ cm dicken Säule wiederholt. Dabei wandert bei längerem Auswaschen ein gelber Farbstoff aus der nun ganz reinen violett-roten Zone heraus. Letztere wird mit Methanol eluiert. Der Farbstoff löst sich in Alkalien reinblau. Absorptionsspektrum identisch mit dem des Tetramethyl-indophenols (I).

Harz aus Mesitylendiazoniumsalz

10 g festes Mesitylendiazonium-bisulfat, in 60 ccm Wasser gelöst, werden mit 20 g Natriumnitrit verkocht. Das ausgeschiedene Harz in Äther aufgenommen und mit Natronlauge ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung färbt sich an der Luft tiefgrün. Daraus durch die oben beschriebene Aufarbeitung das Indophenol isoliert, löslich mit reinblauer Farbe in Alkalien, Absorptionsspektrum identisch mit dem des Tetramethyl-indophenols. In der violettroten Zone des ersten Chromatogramms befand sich neben dem Indophenol eine kristallisierte Substanz, welche durch Waschen mit CCl_4 vom Farbstoff getrennt wurde. Reinigung nach der Absaugemethode von Kofler. Schmp. 111°, Mischschmp. mit p-Oxydimethyl-benzaldehyd ohne Depression. Auch das Oxim stimmt mit dem des genannten Aldehyds überein.

Die Umwandlung von Chebulagsäure in Corilagin

XIV. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Otto Th. Schmidt* und *Dietrich M. Schmidt*[2])

(Mit 2 Figuren im Text)

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingelaufen am 9. August 1952)

Chebulagsäure und Corilagin enthalten je 1 Mol Glucose, Gallussäure und Hexaoxy-diphensäure; sie unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung dadurch, daß Chebulagsäure außerdem noch 1 Mol Chebulsäure $C_{14}H_{12}O_{12}$ trägt. Die bisherigen Ergebnisse bei der Untersuchung der beiden Ellagengerbstoffe[3]) machen es wahrscheinlich, daß sie konstitutionell aufs engste miteinander verwandt, oder sogar bis auf die im Corilagin fehlende Chebulsäure miteinander identisch sind. Beim Corilagin ist es sicher, daß die Gallussäure glucosidisch gebunden ist; bei der Chebulagsäure ist festgestellt, daß entweder die Gallussäure oder die Chebulsäure, nicht aber die Hexaoxy-diphensäure am C-Atom 1 sitzt. Aus beiden Gerbstoffen entstehen nach Abspaltung der Gallussäure und Chebulsäure Hexaoxy-diphenoyl-glucosen, deren R_f-Werte gleich sind. Und schließlich wurde aus den beiden methylierten Gerbstoffen die gleiche +Hexamethoxy-diphensäure abgespalten. So war es naheliegend, zu versuchen, ob man durch partielle Hydrolyse der Chebulagsäure zuerst und allein die Chebulsäure abspalten könne. Der verbleibende Rest konnte dann mit Corilagin identisch sein. Einen besonderen Anreiz hierzu gab die schon früher gemachte Beobachtung[3]), daß in den ersten Stunden der Hydrolyse in Wasser die spez. Drehung von -57^0 (Chebulagsäure) zunächst auf -111^0, also vielleicht in Richtung auf das Corilagin (-228^0), abfällt, um dann wieder anzusteigen und schließlich zu positiven Werten zu gelangen.

Da es nach der früher ausgeführten[3]) papierchromatographischen Verfolgung der Hydrolyse der Chebulagsäure in Wasser bei 85^0 bzw. 100^0 so aussah, als würden Gallussäure und Chebulsäure gleichzeitig abgespalten, mußte diese Hydrolyse noch einmal genauer geprüft werden. Bei dem damals zur Chromatographie verwandten Gemisch (Butanol, Eisessig, Wasser, Glykol[4])) haben Chebulagsäure, Corilagin und Chebulsäure zu ähnliche R_f-Werte, als daß man sie auf diese Weise mit voller Sicherheit nebeneinander erkennen oder ausschließen könnte. Bei einer neuen Untersuchung mußte also ein Gemisch gesucht werden, das es gestattet, diese

[1]) XIII. Mittlg., A. **576**, 85 (1952).

[2]) Diplomarbeit D. M. Schmidt, Heidelberg **1952**.

[3]) O. Th. Schmidt, F. Blinn und R. Lademann, A. **576**, 75 (1952).

[4]) O. Th. Schmidt und R. Lademann, A. **571**, 41 (1951).

3 Verbindungen, ferner Gallussäure und das erste Umwandlungsprodukt der Chebulagsäure (U_1)[3]) analytisch auseinanderzuhalten. Mit einem einzigen neuen Gemisch ist das nicht gelungen, doch haben wir zwei Gemische auf der Basis Essigester, Eisessig, Wasser und Äthanol entwickelt[5]), die den Zweck erfüllten. Mit Gemisch „313" werden U_1, Corilagin, Chebulagsäure und Gallussäure hinreichend auseinandergezogen, während Chebulsäure fast mit

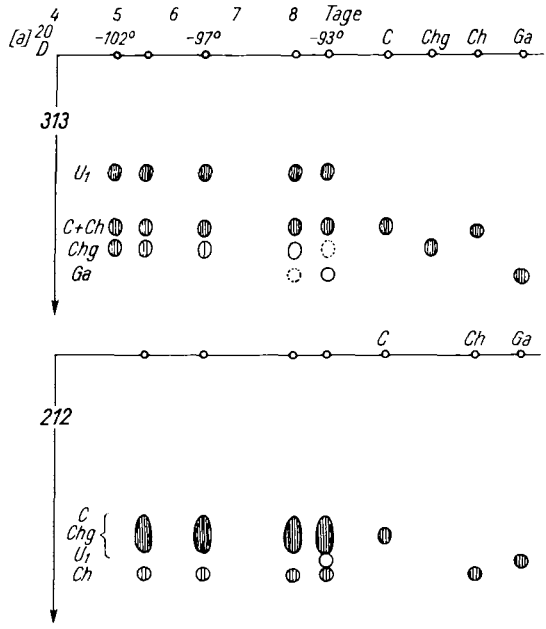


Fig. 1

Hydrolyse bei 60°. U_1 = bei der Reaktion auftretendes Zwischenprodukt, C = Corilagin, Ch = Chebulsäure, Chg = Chebulagsäure und Ga = Gallussäure. Die Intensität ist durch Schraffur angedeutet.

Corilagin zusammenfällt. Mit Gemisch „212" läßt sich Chebulsäure scharf erkennen, zumal sie im Gegensatz zu Chebulagsäure, Corilagin und Gallussäure auf dem Papier im UV-Licht (vor dem Besprühen mit Eisenchlorid) eine (dunkelviolette) Fluoreszenz zeigt.

Wir führten nun die Hydrolyse der Chebulagsäure mit Wasser bei 60° durch und verfolgten ihren Verlauf polarimetrisch und papierchromatographisch mit den beiden neuen Gemischen.

Fig. 1, in welcher nur die interessanteste Zeit wiedergegeben ist, zeigt, daß am 5. Tage der Hydrolyse bei einer Drehung von

[5]) Einzelheiten im exp. Teil.

— 102° schon Chebulsäure abgespalten ist („212"), während Gallussäure erst am 8. Tage auftritt („313"). Ob im Chromatogramm 313 neben der Chebulsäure auch Corilagin vorliegt, läßt sich nicht entscheiden, aber natürlich muß mit der Abspaltung der Chebulsäure gleichzeitig Corilagin oder ein isomerer Stoff entstehen.

Bei 95° verläuft die Hydrolyse sehr viel schneller, aber die Reihenfolge der abgespaltenen Bausteine ist die gleiche (Fig. 2).

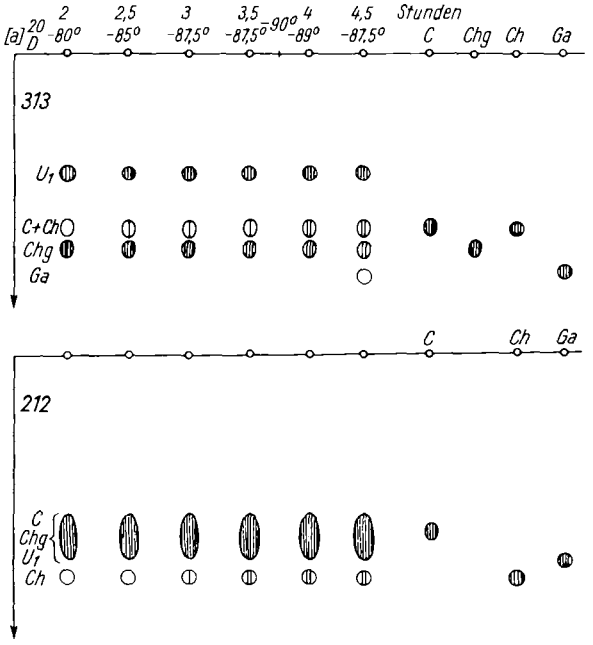


Fig. 2
Hydrolyse bei 95°. U_1 = bei der Reaktion auftretende Zwischenverbindung. C = Corilagin, Ch = Chebulsäure, Chg = Chebulagsäure, Ga = Gallussäure. Die Intensität ist durch Schraffur angedeutet.

Der Verlauf der Hydrolyse stellt sich folgendermaßen dar: In einer ersten Reaktion wird Chebulagsäure — wohl durch eine Veränderung im Bereich der Chebulsäure[3]) — in eine neue Verbindung (U_1) umgewandelt. Als zweite Reaktion schließt sich die Abspaltung der Chebulsäure an, als dritte schließlich die Abspaltung der Gallussäure.

Nach diesen analytischen Feststellungen hydrolysierten wir 10 g Chebulagsäure mit Wasser bei 60°, brachen nach 8½ Tagen, als die erste abgespaltene Gallussäure nachweisbar war, die Hydrolyse ab, neutralisierten die Lösung auf p_H 6,2 und extrahierten in 9 Tagen mit Essigester i. V. das nach Abspaltung der Chebulsäure

zu erwartende, einzige nicht carboxylsaure Produkt. Der Essigester-Extrakt lieferte bei der Aufarbeitung 2,9 g Corilagin (52% d. Th.) Damit ist bewiesen, daß Corilagin und Chebulagsäure — ohne Betracht der Chebulsäure — in ihrer Konstitution und Konfiguration übereinstimmen. Corilagin ist also „Des-chebuloyl-chebulagsäure"

Die Hydrolyse bei 95° verläuft etwas anders. Während bei 60° mit dem ersten Auftreten der Gallussäure alle Chebulagsäure verschwunden ist, enthält die 95°-Hydrolyse dann noch 25% der eingesetzten Chebulagsäure. Andererseits ist die auf die umgesetzte Chebulagsäure bezogene Menge an erhaltenem Corilagin bei 95° größer (59% d. Th.). Das bedeutet, daß die erste Reaktionsstufe (Bildung von U_1) bei 95° vergleichsweise langsamer, die zweite Reaktionsstufe (Abspaltung der Chebulsäure) vergleichsweise schneller verläuft als bei 60°.

Beschreibung der Versuche

I. Papierchromatographie

Es wurde mit Whatman-1-Papier nach der absteigenden Methode gearbeitet unter Verwendung der in Heidelberg üblichen gläsernen Kästen mit Glasglocke[6]). Von den reinen Vergleichssubstanzen wurden je 2 Tropfen (Durchm. 8 mm) 1-proc., möglichst acetonischer Lösungen auf der Startlinie aufgetragen. Von der wäßrigen, etwa 2-proc. Hydrolysenlösung wurden 2, gegen Ende 3 Tropfen aufgetragen. Bei der Identifizierung der einzelnen Spaltstücke haben wir wegen der häufig schwankenden R_f-Werte grundsätzlich auf die mitgelaufenen Vergleichssubstanzen bezogen.

Zur Indizierung wurden die Bögen nach dem Trocknen mit 0,5-proc. methanolischer Eisenchlorid-lösung besprüht, mit der alle hier auftretenden Stoffe blaue Flecke mit schwach unterschiedlicher Farbe liefern; am meisten weichen von dem üblichen Blauton ab das Dunkelgraublau der Gallussäure und das Violettblau der Chebulsäure. Glucose wurde durch Anilin-phthalat indiziert.

Werden die Bögen bei 20° an der Luft getrocknet, so zeigt — vor dem Besprühen mit Eisenchlorid — die Chebulsäure eine schwache, ziemlich dunkelviolette Fluoreszenz unter der UV-Lampe[7]), die empfindlicher zu sein scheint als die Eisenchlorid-Indizierung. Die durch UV und Eisenchlorid erhaltenen Flecke für Chebulsäure decken einander genau. So wurde diese Säure auf allen Chromatogrammen schon vor der Indikation mit Eisenchlorid sichergestellt. Die gleiche Fluoreszenz zeigt auch das mehrfach erwähnte Umwandlungsprodukt U_1 der Chebulagsäure, aber keiner der sonst in Frage stehenden Stoffe.

Die Papierchromatographie wurde bei 14—16° ausgeführt. Für die Gemische wurden handelsübliche Lösungsmittel verwendet, die mit Ausnahme des Eisessigs redestilliert wurden. Zur Füllung der Kästen wurden sie ohne vorherige Reinigung benutzt. Die Lösungsmittelgemische sind nicht unverändert haltbar und wurden etwa alle 8 Tage frisch bereitet. Jeder Papierbogen wurde zunächst 1 Stunde in den fertig vorbereiteten Kasten eingehängt; dann wurde bei geschlossener Glasglocke durch einen eingebauten Tropftrichter das Gemisch in den Trog gebracht und die Chromatographie gestartet.

[6]) F. Cramer, Papierchromatographie, Weinheim 1952, S. 25.

[7]) Stabanalysenlampe S. 80, Hanau, vorwiegend 366 mμ.

1. *„Gemisch 313"*

3 Teile Essigester, 1 Teil Eisessig, 3 Teile Wasser und 0,35 bzw. 0,5 Teile Äthanol wurden gemischt und die organische Phase zum Entwickeln verwendet. Der Kasten war mit dem gleichen Gemisch, aber ohne Zusatz von Äthanol beschickt, wobei ein Schälchen mit organischer Phase oben neben dem Trog untergebracht war, und sich reichlich organische und wäßrige Phase — zusammen etwa 1 cm hoch — unten im Kasten befand.

Unter den angegebenen Bedingungen läuft das Gemisch in 8 Stunden etwa 40 cm weit. Die aus mehreren Versuchen ermittelten R_f-Werte sind in der Tabelle zusammengestellt.

2. *„Gemisch 212"*

2 Teile Essigester, 1 Teil Eisessig und 2 Teile Wasser wurden zusammen mit 0,33 Teilen Äthanol gemischt, wobei keine Scheidung in 2 Phasen eintritt. Die Mischung wurde sowohl zur Füllung der Kästen wie zum Entwickeln verwendet. Im übrigen wurde wie unter 1. verfahren. Die Lösungsmittelfront wandert in $8^1/_2$ Stunden etwa 36 cm weit.

Substanz	R_f-Werte im Gemisch		
	313+0,35	313+0,5	212+0,33
Chebulagsäure	0,65±0,02	0,68±0,02	
Corilagin	0,56±0,02	0,59±0,02	0,60±0,02
Gallussäure	0,74±0,02	0,75±0,02	0,70±0,02
Chebulsäure (Spaltsäure) .	0,59±0,02	0,62±0,02	0,74±0,02
„U_1"	0,40±0,02	0,45±0,02	
Hexaoxydiphenoylglucose .	0,40±0,02		
Glucose	0,29±0,02		

II. Hydrolyse bei 60°

9,97 g krist. Chebulagsäure, entsprechend 8,39 g wasserfreier Substanz, wurden in einem Rundkolben mit 2,2 l Wasser übergossen und in einem Trockenschrank auf 60° gehalten. Bei häufigem Umrühren war die Hauptmenge in einigen Stunden gelöst; die letzten Kristalle waren nach $1^1/_2$ Tagen verschwunden. Nach 4 Tagen wurde i. V. auf 520 ccm eingedampft und von da an die Hydrolyse polarimetrisch und im Papierchromatogramm verfolgt (Fig. 1, S. 26, das Gemisch 313 war mit 0,35 Teilen Äthanol angesetzt). Die Hydrolyse wurde nach $8^1/_2$ Tagen abgebrochen, nachdem das Chromatogramm von 8,0 Tagen entwickelt war und die ersten Spuren von Gallussäure ergeben hatte.

Nun wurde die klare, dunkelgelbe Lösung von einem geringen schwarzbraunen Niederschlag filtriert, i. V. auf 150 ccm eingeengt und durch Zusatz von festem $NaHCO_3$ von p_H 1,5 auf p_H 6,0 (Mercks Spezialindikatorpapier 5,4—7,0) gebracht, Anschließend wurde mit Essigester bei 80 mm und 30° in 9 Tagen der phenolsaure Anteil und nach Ansäuern mit H_3PO_4 auf p_H 1,5 in weiteren 12 Tagen der carboxylsaure Anteil extrahiert.

Der i. V. zur Trockene gebrachte phenolsaure Extrakt wurde mit wenig Wasser angerieben und erstarrte ohne Animpfen schnell zu einer festen Masse, die nach $1^1/_2$ Stunden mit etwas mehr Wasser zu einem dünnen, sahneähnlichen Brei verrieben, dann abgesaugt wurde. Das Rohprodukt wurde aus wenig heißem Wasser unter Zusatz von etwas eisenfreier Tierkohle und unter Verwendung eines Talkum-filters umkristallisiert. Dabei blieben, wie auch sonst bei der Darstellung des Corilagins, beim ersten Lösen gelbe, voluminöse Flocken ungelöst, welche die Ellagsäure-Reaktion[8]) gaben und sich ohne Tierkohle und

[8]) V. Griessmayer, A. **160**, 51 (1871); L. Reichel und A. Schwab, A. **550**, 152 (1942).

Talkum schwer entfernen lassen. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser war die jetzt farblose, in langen, feinen Prismen kristallisierende Substanz rein. Die Ausbeute betrug 2,069 g lufttrocken (1,907 g wasserfrei). Die Substanz schmolz bei 206—207° (Zers.), Mischschmp. mit Corilagin 203,5—205° (Zers.)[9].

$[\alpha]_D^{20} = -251 \pm 3°$ (lufttr. Subst., abs. Äthanol, c = 1).

$[\alpha]_D^{20} = -230 \pm 2°$ (lufttr. Subst., Wasser, c = 0,36).

Auch die mit Diazomethan erhaltene Enneamethyl-verbindung (OCH_3 gef. 37,02; ber. 36,71) war identisch mit Enneamethyl-corilagin[10], schmolz wie dieses bei 227—228,5° (Mischschmp. 227—228°), drehte aber höher als früher angegeben (—146°): $[\alpha]_D^{20} = -156°$ (Aceton, c = 1).

Aus den Mutterlaugen des Umkristallisierens wurden noch 694 mg lufttrockenes (639 mg wasserfrei), reines Corilagin gewonnen.

Die Mutterlauge der Corilagin-Darstellung zeigte im Papierchromatogramm außer noch vorhandenem Corilagin die bei der (geringfügigen) Abspaltung von Gallussäure zu erwartende Hexaoxydiphenoyl-glucose mit positiver Reaktion mit Anilin-phthalat und dem früher[3]) angegebenen R_f-Wert von 0,29. Da die Drehung dieser Verbindung sehr gering ist[3]), ließ sich die in dieser Mutterlauge noch vorhandene Menge Corilagin aus der Drehung recht genau zu 387 mg wasserfreier Substanz bestimmen. Die Gesamtmenge des aus Chebulagsäure entstandenen Corilagins betrug also 2,933 g (52% d. Th.).

Im carboxylsauren Essigester-Extrakt wurde neben Gallussäure, U_1 und viel Chebulsäure noch eine Menge von Chebulagsäure (papierchromatographisch) nachgewiesen, die weniger als 9% des eingesetzten Materials betrug.

III. Hydrolyse bei 95°

4,65 g lufttrockene Chebulagsäure wurden im Rundkolben mit 1 l Wasser übergossen und auf 95° gehalten (Wasserbad). Nach $1^1/_2$ Stunden wurde i. V. auf 260 ccm eingeengt, wieder auf 95° gebracht und ein Rückflußkühler aufgesetzt. Von nun an wurden alle 15 Min. etwa 5 ccm zur polarimetrischen und papierchromatographischen Bestimmung entnommen und auf 20° abgekühlt. Das Ergebnis zeigt Fig. 2, S. 27. Der Abbruch der Hydrolyse erfolgte nach insgesamt 4 Stunden 25 Min., nachdem das Minimum der Drehung bereits deutlich überschritten war. Das Restvolumen betrug 190 ccm, entsprechend 3,4 g (2,86 g wasserfrei) eingesetzter Chebulagsäure. Die Lösung war klar, gelb und zeigte keine Abscheidung.

Die Aufarbeitung auf Corilagin erfolgte wie unter II. angegeben, doch wurde die Hydrolysenlösung vor der Neutralisation nicht eingeengt. Aus dem phenolsauren Extrakt kristallisierte das Corilagin erst nach Zusatz von Eisessig[10]) zu dem mit Wasser angeriebenen Extraktionsrückstand. Die Corilaginmenge betrug insgesamt 863 mg, davon 662 mg rein kristallisiert.

Die neutralisierte Hydrolysenlösung wurde nach der Extraktion der phenolsauren Anteile zunächst nur auf p_H 4 gebracht, i. V. auf 130 ccm eingeengt und dann bis p_H 1,5 angesäuert. Beim Stehen über Nacht schieden sich 738 mg (25% des eingesetzten Materials) reine, kristallisierte Chebulagsäure, die nicht hydrolysiert worden war, ab. Die Ausbeute betrug bei diesem Versuch 44% d. Th., bezogen auf die eingesetzte, und 59% d. Th. bezogen auf die umgesetzte Menge Chebulagsäure.

---

[9]) Wird Corilagin sehr fein gepulvert, so beginnt es bei 195° braun zu werden, sintert bei etwa 197° und wird allmählich schwarzbraun ohne zu schmelzen oder aufzuschäumen.

[10]) O. Th. Schmidt und R. Lademann, A. **571**, 232 (1951).

Über das Vorkommen von Corilagin in Myrobalanen

XV. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Otto Th. Schmidt* und *Dietrich M. Schmidt*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingelaufen am 9. August 1952)

Bei der Entdeckung des Corilagins in Dividivi[2]) wurde die Frage geprüft, ob dieser Gerbstoff schon als Corilagin in unserem Ausgangsmaterial vorliegt, oder ob er im Laufe der Darstellung, sei es durch Fermentwirkung, sei es durch Autolyse während der langdauernden Extraktionen aus wäßrigen Lösungen als Spaltstück größerer Gerbstoffmolekeln entsteht. Die in der voranstehenden Mitteilung beschriebene, verhältnismäßig leicht verlaufende Umwandlung der Chebulagsäure in Corilagin würde eine nachträgliche Entstehung des Corilagins besonders verständlich erscheinen lassen. Allerdings haben wir damals[2]) zeigen können, daß Corilagin auch nachzuweisen ist, wenn man jede langdauernde Extraktion vermeidet. Wir halten also daran fest, daß Corilagin in den getrockneten Schoten von Caesalpinia coriaria, wie sie als Dividivi in den Handel kommen, vorhanden ist, können aber z. Z. die Frage nicht entscheiden, ob es wirklich „nativ" ist, d. h. ob es auch in den frischen Schoten schon vorliegt, oder dort erst während des Trocknens aus Chebulagsäure gebildet wird.

Das gemeinsame Vorkommen von Corilagin und Chebulagsäure in Dividivi veranlaßte uns zu untersuchen, ob auch in Myrobalanen Corilagin neben Chebulagsäure und Chebulinsäure enthalten ist. In der Tat konnten wir aus phenolsauren Anteilen, die bei der Darstellung der Chebulagsäure aus Myrobalanen[3]) angefallen waren, durch fraktionierte Bleifällung und Gegenstromverteilung Corilagin in einer Menge von 0,5% isolieren und weitere 0,35% nachweisen.

Auch hier prüften wir sodann die Frage, ob Corilagin selbst in den Myrobalanen enthalten ist oder erst nachträglich entsteht. Um Fermentwirkungen auszuschließen extrahierten wir 273 g sorgfältig getrocknetes Myrobalanenmehl mit wasserfreiem Aceton und wasserfreiem Methanol, nahmen die Extrakte in Wasser auf, neutralisierten sie sofort auf p_H 6,2 und schüttelten sie rasch 12-mal

[1]) XIV. Mittlg., voranstehend.
[2]) O. Th. Schmidt und R. Lademann, A. **571**, 232 (1951).
[3]) O. Th. Schmidt und W. Nieswandt, A. **568**, 165 (1950).

von Hand mit Essigester aus. Dadurch blieben die carboxylsauren Verbindungen in der neutralisierten wäßrigen Lösung, und im Essigester konnten nur phenolsaure Stoffe sein. Die Aufarbeitung ergab kristallisiertes Corilagin, dessen Menge — 151 mg — allerdings recht gering ist. Damit ist gezeigt, daß auch in Myrobalanen Corilagin enthalten ist. Über die eigentliche „Nativität" dieser Verbindung in den Früchten von Terminalia chebula können wir ebensowenig eine Aussage machen wie bei Caesalpinia coriaria.

Es ist bemerkenswert, daß das Corilagin bei der Darstellung aus Dividivi erst zur Kristallisation gebracht werden kann, wenn die Rohprodukte bei der Anreicherung und Reinigung spez. Drehungen von mindestens -100^0 erreicht haben[2]). Die Rohprodukte aus Myrobalanen enthalten andere Begleitstoffe, und Corilagin krystallisierte aus ihnen schon bei Drehungen von -50^0.

Beschreibung der Versuche

I. Corilagin aus phenolsauren Anteilen der Myrobalanen-Extrakte

135 g phenolsaure Rohextrakte, die bei früheren Darstellungen der Chebulagsäure aus Myrobalanen[3, 4]) angefallen waren, wurden in 500 ccm Wasser gelöst und zur Entfernung vielleicht entstandener Gallussäure 16 Stunden mit Äther extrahiert. Darauf wurde die wäßrige Lösung bei 30—40° mit einer 20-proc. Lösung von Bleiacetat erschöpfend gefällt, wobei die mit den ersten 50 ccm erzeugte dunklere Fällung verworfen wurde. Die gründlich ausgewaschene Bleifällung wurde in 500 ccm Wasser aufgeschlämmt und bei 30—40° mit H_2S zerlegt. Die klare, goldgelbe Lösung enthielt jetzt noch 29,4 g Substanz. Sie wurde i. V. auf 120 ccm eingeengt und der Gegenstromverteilung zwischen Essigester (3 Teile) und Wasser (1 Teil) unterworfen. Hierzu verwendeten wir 12 Scheidetrichter von je 500 ccm Inhalt und transportierten jeweils die untere, wäßrige Schicht weiter. Die erhaltenen Fraktionen wurden i. V. zur Trockene gebracht und jeweils die Wasser- und Essigesterfraktion eines Scheidetrichters in Aceton

Fraktion	Gewicht g	$[\alpha]_D^{20}$ in Äthanol	R_f-Werte			
1	10,842	+28,5			0,75	0,88
2	5,636	+25,9			0,75	0,88
3	2,859	+14,7			0,75	
4	1,810	—16,5			0,75	
5	1,598	—50,0	0,56			
6	1,649	—72,4	0,56	0,65		
7	1,649	—73,0	0,56	0,65		
8	1,464	—56,0	0,56	0,65		
9	1,094	—31,0	0,56	0,65		
10	0,792		0,56	0,65		
11	0,534			0,65		
12	0,614			0,65		
13	verworfen					

[4]) O. Th. Schmidt, F. Blinn und R. Lademann, A. **576**, 75 (1952).

oder Methanol aufgenommen und gemeinsam auf einem Uhrglas bei 37° eingetrocknet. Die Fraktionen wurden gewogen und polarimetrisch sowie papierchromatographisch (Gemisch „313", vgl. voranstehende Mitteilung) untersucht. Die Ergebnisse sind in der vorstehenden Tabelle zusammengestellt. Von Fraktion 1 bis Fraktion 12 nimmt die Löslichkeit in Essigester ab, in Wasser zu.

Die Dreh- und R_f-Werte lassen erkennen, daß in den Fraktionen 5—10, vor allem aber 6 und 7, Corilagin enthalten ist. Sie lassen ferner erkennen, daß außer Corilagin (R_f-Wert 0,56) noch mindestens 3 weitere Verbindungen (R_f-Werte 0,65, 0,75 und 0,88) im phenolsauren Extrakt der Myrobalanen vorhanden sind.

Fraktion 7 kristallisierte nach Anreiben mit wenig Wasser spontan und rasch, die Fraktionen 6 und 8 nach Anreiben mit wenig Wasser und Eisessig und nach Impfen mit Kristallen aus Fraktion 7. Fraktion 5, wie 6 und 8 behandelt, kristallisierte langsam und wurde erst nach 14 Tagen abgesaugt. Die Fraktionen 6, 7 und 8 wurden nach 24 Stunden mit Wasser zu einem dünnen Brei verrieben, gemeinsam abgesaugt und zweimal aus Wasser unter Verwendung von Tierkohle und Talkum[5]) umkristallisiert. Die so erhaltenen 484 mg Substanz erwiesen sich nach Kristallform, Schmp., Mischschmp., R_f-Wert und Drehung als Corilagin. Das mit Diazomethan methylierte Produkt war identisch mit Enneamethylcorilagin. Aus den Mutterlaugen der Umkristallisation der Fraktionen 6, 7 und 8, sowie aus Fraktion 5 wurden noch weitere 645 mg reines Corilagin gewonnen, so daß die Gesamtausbeute 1,129 g betrug.

II. Corilagin aus Myrobalanenmehl

300 g Myrobalanenmehl wurden im Vakuum-Exsikkator und zuletzt bei 30 bis 40° und 2 mm über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz (273,5 g) getrocknet. Darauf wurde über Nacht mit 1,3 l trockenem Aceton geschüttelt und abgesaugt. Nach Verjagen des Acetons i. V. hinterblieben nur 15,7 g Aceton-Extrakt. Deshalb wurde das Mehl nun ebenso mit 1,3 l wasserfreiem Methanol extrahiert. Der Methanol-Extrakt (191,1 g) wurde in 400 ccm Wasser gelöst, sofort mit festem $NaHCO_3$ auf p_H 6,2 gebracht und 12-mal mit je 400 ccm Essigester ausgeschüttelt. Die Essigesterlösungen wurden ebenfalls sofort i. V. eingedampft und hinterließen 50 g phenolsaure Bestandteile, die in 200 ccm Wasser gelöst 17 Stunden mit Äther extrahiert wurden. Der Ätherextrakt hinterließ 8,47 g Substanz, die verworfen wurde. Die wäßrige Lösung wurde mit der aus dem Aceton-Auszug in gleicher Weise gewonnenen Lösung vereinigt, i. V. auf 100 ccm eingedampft und (ohne Bleifällung) wie unter I. beschrieben der Gegenstromverteilung unterworfen.

Bei diesem Versuch wurde die niedrigste Drehung (−55,7°) in der 8. Fraktion festgestellt. Diese und die 7. Fraktion wurden weiter verwendet. Trotz der geringen negativen Drehung kristallisierte das Corilagin nach Animpfen und Reiben aus wenig Wasser mit etwas Eisessig, wenn auch langsamer als bei Versuch I. Es wurde, wie unter I. beschrieben, umkristallisiert und identifiziert. Die Ausbeute betrug unter Berücksichtigung der Mutterlauge 152 mg. Diese geringe Menge ist allerdings kein Maß für den Gehalt der Myrobalanen an Corilagin, da an Stelle der sonst durchgeführten 9-tägigen Extraktion mit Essigester nur 12-mal von Hand im Scheidetrichter ausgeschüttelt worden war.

[5]) Vgl. A. **578**, 29 (1952).

Dehydro-digallussäure

Von *Walter Mayer*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 12. August 1952)

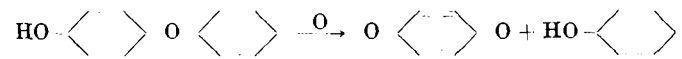
Bei Untersuchungen über die Gerbstoffe der Edelkastanie, die in einer späteren Arbeit veröffentlicht werden sollen, gelang es, eine kristallisierte Phenolcarbonsäure der Zusammensetzung $C_{14}H_{10}O_{10}$ zu isolieren. Da die Chemie der technisch sehr bedeutsamen und wertvollen Kastaniengerbstoffe noch sehr im Dunkeln liegt, schien es von Wichtigkeit, jeden Anteil dieses Gerbstoffgemisches, der rein und kristallisiert erhalten werden konnte, zu untersuchen und in seiner Konstitution aufzuklären. Als Ausgangsmaterial dienten Ende April 1950 bei Heidelberg gesammelte junge Blätter und Triebe der Edelkastanie (Castanea vesca), da der Gerbstoffanteil in diesem frühgeernteten Material in einer weniger kondensierten und einheitlicheren Form vorliegen soll[1]). Zur Vermeidung fermentativer Prozesse wurde dieses Sammelgut noch vor dem Verwelken zu einem Teil direkt mit kochendem Wasser und Dampf abgebrüht[2]), zum anderen Teil in einem Luftstrom-Trockenschrank bei ungefähr 80° getrocknet. Im ersten Falle gelangte der wässerige Abguß, im zweiten Falle das kalt hergestellte wässerige Perkolat zur Weiterverwendung, ohne daß eine Verschiedenheit bezüglich der extrahierten Stoffe festzustellen war. Das letztere Verfahren hatte jedoch den Vorzug, daß das getrocknete Material leicht auch längere Zeit aufbewahrt werden konnte.

Zur Darstellung der Substanz $C_{14}H_{10}O_{10}$ wurde der wäßrige, stark saure Rohextrakt mit Bleiacetat gefällt, der hellbeige gefärbte Bleiniederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt und die so gereinigte Gerbstofflösung erschöpfend mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt ließ sich die neue Phenolcarbonsäure in einer Ausbeute bis zu 8% der Gesamtgerbstoffe gewinnen.

Die Dehydro-digallussäure ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln äußerst schwer löslich und gibt im rohen Zustand auf Grund kleiner Mengen mitgeschleppter Ellagsäure eine positive Griess-mayer-Reichelsche Reaktion[3]). Sie dürfte daher in ihrer Gesamtheit bisher immer für Ellagsäure gehalten worden sein. Durch Umkristallisieren aus kochendem Wasser, in welchem sie nur zu 0,6% löslich ist, wird sie von Ellagsäure befreit und in farblosen mikroskopischen Nädelchen erhalten. Sie bildet gerne übersättigte

[1]) W. Münz, Collegium **1929**, 499.
[2]) K. Freudenberg und E. Vollbrecht, A. **429**, 284 (1922).
[3]) L. Reichel und A. Schwab, A. **550**, 152 (1942).

Lösungen, die Gerbwirkungen zeigen und z. B. eine 0,5-proc. Gelatinelösung sofort ausfällen. Die gesättigte wäßrige Lösung besitzt das p_H 2,6 und erwies sich als optisch inaktiv. Mit Ferrichlorid entsteht eine tiefblaue Färbung, die jedoch bald verblaßt. Eine Reduktongruppierung wie z. B. im Dihydropyrogallol[4]) liegt indessen nicht vor, da Tillmans Reagens nicht entfärbt wird. Nach Kenntnis der Konstitution ist viel eher an eine dehydrierende Spaltung zu denken, wie sie z. B. der p-Oxydiphenyläther (I) unter der Einwirkung von $FeCl_3$ erleidet[5]):



I

Die Ellagsäurereaktion der umkristallisierten Dehydrodigallussäure ist völlig negativ. Positiv hingegen ist die Cyankalireaktion auf Gallussäure[6]). Im Papierchromatogramm[7]) wird Einheitlichkeit und ein R_f-Wert von 0,73 festgestellt. (Gallussäure 0,79.) Es ist also keine Gallussäure beigemengt, so daß die Gallussäurereaktion einer Gallussäuregruppierung des Moleküls zuzuschreiben ist. — Gegenüber der Hydrolyse mit Säuren ist die Substanz beständig. Selbst nach zweistündigem Kochen mit 48-proc. Bromwasserstoffsäure wird sie unverändert zurückerhalten. Bei der Einwirkung von heißer verd. Natronlauge tritt jedoch Aufspaltung ein, und es lassen sich nahezu 50% Gallussäure isolieren.

Die Analyse und die Molekulargewichtsbestimmung ergeben die Bruttoformel $C_{14}H_{10}O_{10}$. Mit Diazomethan wird die schön kristallisierte Heptamethylverbindung von der Zusammensetzung $C_{21}H_{24}O_{10}$ erhalten, die nach Verseifen eine ebenfalls schön kristallisierte Pentamethylverbindung $C_{19}H_{20}O_{10}$ ergibt. Diese läßt sich direkt als zweibasische Säure titrieren und kann leicht wieder zur Heptamethylverbindung verestert werden. Mit ω, p-Dibromacetophenon wird ein kristallisierter Di-p-bromphenacylester erhalten. Im Gegensatz zur nichtmethylierten Verbindung erleidet die Pentamethoxydicarbonsäure auch bei längerer Alkalieinwirkung keine Aufspaltung.

Von den zehn Sauerstoffatomen lassen sich somit fünf in phenolischen Hydroxylen und vier in zwei Carboxylgruppen festlegen, für den zehnten Sauerstoff bleibt nur die Funktion eines Brükkensauerstoffs übrig. Damit wird der neuen Phenolcarbonsäure

[4]) B. Pecherer, L. M. Jampolsky und H. M. Wuest, Am. Soc. **70**, 2587 (1948).

[5]) Siehe A. Lüttringhaus, Angew. Chem. **1938**, 916, Anm. 14.

[6]) Sidney Young, Chem. News **48**, 31 (1883).

[7]) Ausführung nach O. Th. Schmidt und R. Lademann, A. **571**, 41 (1951).

ein Diphenylätherskelett zugrunde gelegt. Die anderenfalls anzunehmende Biphenylanordnung mit einer C-C-Verknüpfung der beiden aromatischen Ringe, scheidet aus, weil sie sechs statt der gefundenen fünf Hydroxyle verlangen würde.

Im übrigen sei darauf hingewiesen, daß der naheliegende Versuch, mittels der UV-Spektren eine Entscheidung über die Art der Verknüpfung der aromatischen Kerne zu treffen, nicht zum Ziele führen kann, da man dazu eine coplanare Lage der Ringe in der Biphenylanordnung voraussetzen muß. Nur dann sind entscheidende Unterschiede in den Extinktionswerten einer Biphenyl- und einer Diphenyläther-Gruppierung zu erwarten[8]). Der Vergleich der Spektren[9]) des Pentamethyläther-dehydro-digallussäuredimethylesters mit dem Hexamethoxydiphensäure-dimethylester von J. Herzig und J. Pollak[10]) bestätigte diese Auffassung.

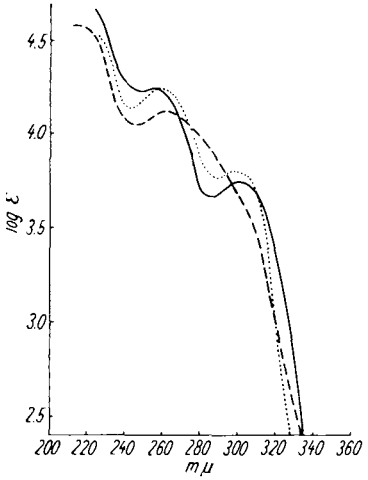
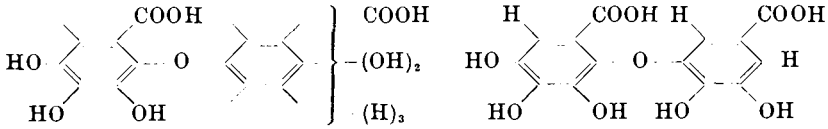


Fig. 1

——— Hexamethoxy-diphensäure-dimethylester
.... Pentamethyläther-dehydro-digallussäuredimethylester
– – – Dehydro-digallussäure (alles in Dioxan)

Die Verteilung der Substituenten an diesem zugrunde gelegten Diphenylätherskelett ist jedoch völlig offen. Einen Hinweis liefert vielleicht die Cyankalireaktion[6]), wenn man ihr soviel Spezifität in der Anzeige einer Gallussäuregruppierung zuerkennen will. Jedenfalls geben Protocatechusäure, 3- und 4-Methyläthergallussäure, Pyrogallol und sogar Pyrogallol-(o)-carbonsäure mit Cyankali keine entsprechende Farbreaktion. Danach könnte man einen Teil der Substituenten gemäß Formel II festlegen.



II III

[8]) Vgl. B. Eistert, Chemismus und Konstitution, Stuttgart **1948**, 164.

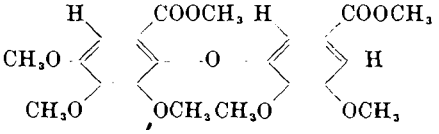
[9]) Alle Messungen wurden am Beckman-Spektrophotometer DU ausgeführt, wofür ich den Herren Dr. W. Stumpf und Dipl.-Chem. K. Bernauer zu großem Dank verpflichtet bin.

[10]) M. **29**, 263 (1908).

Könnte man fernerhin die alkalische Spaltung der Diphenyläther-bindung als eine hydrolytische Ätherspaltung ansehen, die sich vielleicht unter dem Einfluß einer Ketisierung in der Pyrogallol-anordnung vollzieht, so könnte man die Formel II zur Formel III ergänzen. Auf diese Art und Weise wären sämtliche Substituenten untergebracht, wobei jetzt nur noch die Lage der Ätherbrücke am rechten Kern der Formel III offen bliebe. Daß unter dem Einfluß von schwachem Alkali auch am Pyrogallol und an der Gallussäure Ketisierungen eintreten, hat F. K. Münzberg[11]) an Austausch-reaktionen mit Deuterium bewiesen. Es treten dabei Gruppierungen wie in den Reduktonen auf, was sich u. a. in einem erhöhten Reduktionsvermögen der alkalischen Lösungen kundtut. Diese alkalische Spaltung ergibt nahezu ein Mol Gallussäure. Die weiter nach diesem Schema zu erwartende Tetraoxybenzoesäure konnte aber nicht gefaßt werden. Vielleicht erleidet sie bei der Abspaltung eine weitergehende Zersetzung.

Für die Aufklärung der vorliegenden Phenolcarbonsäure waren diese Erwägungen ohne Bedeutung. Sie lieferten lediglich die Anregung zur Synthese der Dehydro-digallussäure der Formulierung III. Damit wurde ein Weg der Konstitutionsermittlung verfolgt, wie er allgemein zur Aufklärung von Diphenyläthern beschritten wird. Diese synthetische Methode hat den Vorteil nach der Art der Komponenten gleichzeitig die Lage der Ätherbrücke zu fixieren, deren Ermittlung auf analytischem Wege kaum zu erreichen wäre.

Bromtrimethyläther-gallussäure-methylester[12]) wurde unter den Bedingungen der Ullmannschen Reaktion mit dem Kaliumphenolat des 3,4-Dimethyläthergallussäuremethylesters[13]) zur Reaktion gebracht und lieferte so den 4,5,6,5′,6′-Pentamethoxy-1,1′-diphenyläther-2,3′-dicarbonsäuredimethylester (IV). Die Verbindung IV wie auch die daraus hergestellte Pentamethylätherdicarbonsäure und ihr Di-p-bromphenacylester erwiesen sich mit den analogen Deri-



IV

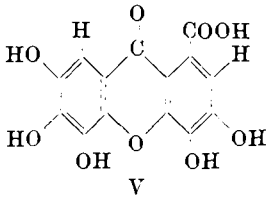
vaten des natürlichen Produktes als identisch. Die neue Phenolcarbonsäure hat damit die Struktur der Dehydro-digallussäure der

[11]) Zeitschr. f. phys. Chemie, Abt. B. **1936**, 23.
[12]) K. Feist und Dschu, Festschr. f. A. Tschirch, Leipzig **1926**, S. 28.
[13]) E. Fischer und K. Freudenberg, B. **45**, 2717 (1912).

Formel III. Damit dürfte auch gleichzeitig der genetische Zusammenhang angedeutet sein. Zwei Moleküle Gallussäure könnten unter Verlust von zwei Atomen Wasserstoff ein Mol Dehydrodigallussäure liefern.

Verbindungen des Diarylätherstypus sind in der Natur gar nicht so selten. So liegt im Thyroxin ein Diphenyläther vor, der ebenfalls aus zwei einfachen Phenolkörpern aufgebaut wird. Weiter gehören dazu eine größere Anzahl von eigenartigen Alkaloiden, wie u. a. das Trilobin, das Oxyacanthin, das Berbamin und das Curin, deren weitringig angeordnete Diarylätherstruppierung für sie charakteristisch sind. Die größte Verwandtschaft dürften aber die in vielen Flechten vorkommenden Depsidone[14]) zeigen. Es sind dies Depside, deren Depsidgruppe zusammen mit einer Diphenylätherstruppierung einen Lactonsiebenring bildet.

Eine solche Depsidonbildung scheint im Prinzip auch bei der vorliegenden Dehydro-digallussäure möglich zu sein. Der Versuch eine Lactonisierung durch Einwirkung von Acetylchlorid, Essigsäureanhydrid oder Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure zu erzwingen, blieb ohne Erfolg. Es bildete sich in allen Fällen nur das in derben Rhomben kristallisierende Pentaacetat. Erst bei Verwendung von konz. Schwefelsäure trat, zwar schon bei 50—70°, eine Kondensation ein, die jedoch nicht zu einem Depsidon, sondern zum entsprechenden Xanthonderivat (V) führte. Dieses Xanthonderivat ist tiefgelb ge-



V

färbt und ebenfalls in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln recht schwer löslich. Mit Diazomethan wird es in einen schön kristallisierten, farblosen Pentamethyläther-monomethylester übergeführt. (Der Verlust der Farbe beim Übergang in die völlig durchmethylierten Produkte ist auch bei anderen Oxyxanthonen feststellbar, z. B. bei der Überführung des gelben Farbstoffes Euxanthon in den farblosen Dimethyläther.) Aus dem obigen Ätherester läßt sich durch Verseifen mit Alkali die dazugehörige Pentamethyläther-monocarbonsäure gewinnen. Die natürliche wie auch die synthetische Pentamethyläther-dehydro-digallussäure oder deren Dimethylester

[14]) Zusammenfassung: Y. Asahina, Fortschr. d. Chem. organ. Naturstoffe II, Wien **1939**, S. 46.

liefern beim Erhitzen in konz. Schwefelsäure nach erneuter Methylierung den gleichen, oben angeführten Pentamethyläthermonomethylester des Xanthonderivats, was zugleich als weiterer Beweis für die Identität der natürlichen und synthetischen Produkte anzusehen ist.

Es zeigt sich also, daß im Falle der Dehydro-digallussäure die Kondensation zum Xanthon vor der Lactonisierung und Ausbildung einer Depsidonstruktur bevorzugt ist. Diese Xanthonbildung der Dehydro-digallussäure steht in völliger Übereinstimmung zur ermittelten Formulierung III und kann gleichzeitig als ein nun auch analytisch erbrachter Nachweis der Lage der Diphenylätherbrücke gelten.

Beschreibung der Versuche

I. Dehydro-digallussäure aus Edelkastanienblättern

1. Darstellung und Eigenschaften

Junge Blätter und Triebe der Edelkastanie (Ende April 1950 bei Heidelberg geerntet) wurden noch vor dem Verwelken in lockerer und nicht zu hoher Schicht in einem Luftstrom-Trockenschrank bei ungefähr 80° getrocknet[15]). 450 g dieses Trockengutes wurden fein zerrieben und in einem Perkolator mit toluol-gesättigtem Wasser angesetzt. Nach 4-stündigem Stehen wurde mit mäßiger Tropfenfolge zu perkolieren begonnen. Das Perkolat war klar, aber besonders anfangs stark gefärbt. Nach einem Durchgang von 8 l Wasser innerhalb von 7 Stunden wurde die Extraktion abgebrochen. Die gelbbraune Gerbstofflösung wurde nun mit 250 ccm Eisessig versetzt, um bei der nachfolgenden Fällung mit Bleiacetat ein Mitausfallen von Quercetin und Quercetinglykosiden weitgehend zu vermeiden. Der Bleiniederschlag war nur leicht gefärbt, dunkelte aber beim Stehen auch unter Wasser nach. Er wurde daher sofort abzentrifugiert und durch mehrmaliges Aufschlämmen in frischem Wasser und jeweiliges Zentrifugieren ausgewaschen. Anschließend wurde erneut sorgfältig in 700 ccm Wasser suspendiert und durch Sättigen mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das ausgefallene Bleisulfid wurde abgetrennt, das Filtrat sofort i. V. auf ungefähr 100 ccm eingeengt und anschließend 48 Stunden in einem Schacherl-Apparat ausgeäthert. Der Ätherextrakt hinterließ beim Eindampfen einen mit kristallinen Krusten durchsetzten Sirup, der in 35 ccm kochendem Wasser aufgenommen wurde. Nach mehrtägigem Stehen wurde die auskristallisierte Phenolcarbonsäure abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wog nach dem Trocknen bis zu 2,5 g, was einer Ausbeute bis zu 8% der Gesamtgerbstoffe entsprach[16]). Es enthält aber noch eine geringe Menge von Ellagsäure, die durch die Reaktion nach

[15]) Daß durch diese Art der Trocknung die Dehydro-digallussäure nicht etwa erst gebildet wurde, konnte durch die vergleichende Behandlung nach K. Freudenberg und E. Vollbrecht[2]) ausgeschlossen werden. Dazu wurde das frisch geerntete Blattmaterial unter gleichzeitigem Einblasen von Wasserdampf in kochendes Wasser eingetragen. Der wäßrige Abguß wurde genau wie das obige Perkolat weiterverarbeitet und ergab eine entsprechende Ausbeute an Dehydro-digallussäure.

[16]) Die Ausbeute an Dehydro-digallussäure nimmt mit dem fortschreitenden Wachstum der Blätter stark ab.

Griessmayer-Reichel[3]) angezeigt wird. Durch Umkristallisieren aus Wasser wurde die Substanz von Ellagsäure befreit und in feinen, mikroskopischen Nädelchen erhalten.

Dehydro-digallussäure ist fast unlöslich in kaltem Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester und nur wenig löslich in siedendem Tetrahydrofuran, Dioxan, und Glykol. Ein Gemisch von Aceton-Wasser löst viel besser als jedes der beiden Lösungsmittel für sich alleine. Kochendes Wasser löst zu 0,6% und bildet gerne übersättigte Lösungen. Sie zeigen das pH 2,6 und fällen eine 0,5-proc. Gelatinelösung sofort. Mit Ferrichlorid gibt sie in wäßriger Lösung eine reine und tiefe Blaufärbung, die aber bald ohne Abscheidung eines Niederschlages verblaßt, sich jedoch mit frischem Eisenchlorid mehrere Male wiederherstellen läßt. Die Cyankalireaktion[6]) ist positiv, jedoch etwas schwächer als bei der Gallussäure. Mit Bleiacetat entsteht auch in stark essigsaurer Lösung eine fast weiße Fällung. Die Reaktion auf freie[3]) wie auch auf gebundene[17]) Ellagsäure ist negativ.

Die Substanz läßt sich durch Kochen mit verd. Säuren nicht hydrolysieren. Selbst nach 2-stündigem Kochen mit 20-proc. HCl oder 48-proc. HBr wird sie unverändert zurückerhalten. Sie ergibt im Papierchromatogramm[7]) den Rf-Wert 0,73 ± 0,02 gegenüber Gallussäure mit 0,80 ± 0,02.

Die Dehydro-digallussäure hat keinen definierten Schmp. Sie färbt sich zwischen 240 und 260° schwarz unter teilweiser Verflüssigung und Gasentwicklung.

Zur Analyse wurde bei 100° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{14}H_{10}O_{10}$ (338,2)	Ber.	C 49,71	H 2,98
	Gef.	» 49,80, 49,59	» 3,03, 3,08

a) Alkalische Spaltung von Dehydro-digallussäure

1,830 g reine Dehydro-digallussäure wurden in 50 ccm unter Wasserstoff ausgekochter 2n-Natronlauge gelöst und unter Durchleiten von Wasserstoff 5 Stunden auf ungefähr 90° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit halbkonz. Salzsäure mineralsauer gemacht, wobei sich die braune Lösung stark aufhellte. Da auch nach längerem Stehen keine Kristallisation eintrat, wurde im Schacherl-Apparat erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb eine kristallisierte, von etwas braunem Sirup durchsetzte Masse zurück, die aus wenig heißem Wasser umkristallisiert wurde. Die so erhaltenen fast farblosen Nädelchen zeigten den Schmp. 225—230° und lösten sich im Gegensatz zum Ausgangsmaterial leicht in Aceton. Eine Probe davon wurde zum Vergleich neben Gallussäure und Dehydro-digallussäure auf Papier chromatographiert und ergab den Rf-Wert 0,80[7]) und damit die Identität mit Gallussäure. Die Ausbeute betrug 0,827 g, das sind rund 90% d. Th. für ein Mol Gallussäure.

Zur weiteren Identifizierung wurde mit Diazomethan methyliert; dabei wurden Kristalle erhalten, die einen Schmp. von 81—82° zeigten und sich bei 170 bis 173°/14 destillieren ließen. Im Gemisch mit authentischem Trimethylgallussäuremethylester war keine Schmp.-Depression festzustellen.

b) Pentaacetyl-dehydro-digallussäure

1 g Dehydro-digallussäure wurde in einem Gemisch von 10 ccm Essigsäureanhydrid und 3 Tropfen konz. Schwefelsäure eine halbe Stunde am Rückfluß oder eine volle Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Dabei ging die Substanz langsam in Lösung. Der größte Teil des überschüssigen Anhydrids wurde i. V. abgedampft, der Rückstand in Eiswasser gegossen. Dabei setzte sich ein braunes Öl ab, das öfters mit frischem Wasser durchgearbeitet wurde, wobei es allmählich zäher und krümelig wurde. Nach dem Abgießen des Wassers wurde in der Wärme

[17]) Procter-Paessler, Leitfaden f. gerbereichem. Untersuchungen, Berlin **1901**, S. 78.

in wenig wäßrigem, 20-proc. Methanol gelöst und zur Kristallisation stehen gelassen. Es erschienen bald schön ausgebildete Rhomben, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser (1:4) unter Zusatz von etwas Tierkohle völlig farblos wurden. Diese glasklaren Kristalle enthalten lufttrocken 3 Mole Kristallwasser, welches sie beim Trocknen sehr leicht wieder abgeben. Die getrocknete Substanz wog 0,78 g und zeigte den Schmp. 210—211°.

Zur Analyse wurde bei 80° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{24}H_{20}O_{15}$ (548,4)	Ber.	C 52,56	H 3,67	O 43,76
	Gef.	» 52,45, 52,43	» 3,72, 3,91	» 43,50

Eigentümlicherweise streuten die Acetylwerte (Ber. 39,25% $COCH_3$) von 33,8 bis 39,3%, so daß zur Unterscheidung von einer etwaigen Tetraacetyl-dehydro-digallussäure eine erweiterte analytische Grundlage notwendig wurde. Zu diesem Zwecke wurde die Substanz in die nachfolgend beschriebene Verbindung übergeführt.

Pentaacetyl-dehydro-digallussäure-dimethylester. 0,200 g der obigen Acetylverbindung wurden in 10 ccm Aceton gelöst und unter Zugabe von überschüssiger, ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Der nach Verdampfen der Lösungsmittel resultierende Sirup wurde mit Methanol-Wasser zur Kristallisation gebracht. Ausbeute nahezu quantitativ. Zur weiteren Reinigung wurde aus Aceton-Wasser umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 125—127°. — Die Kristalle lösen sich leicht in Äthanol, Aceton, Essigester, Benzol und Chloroform; etwas schwerer in Methanol und selbst in der Hitze sehr schwer in Wasser oder in Cyclohexan.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{26}H_{24}O_{15}$ (576,4)	Ber.	C 54,17	H 4,20	OCH_3 10,77
	Gef.	» 54,24	» 4,44	» 10,80, 10,89

2. Methylderivate der Dehydro-digallussäure

a) Heptamethyl-dehydro-digallussäure

0,40 g Dehydro-digallussäure wurden mit einer dest. ätherischen Diazomethanlösung übergossen, wobei die Substanz ungelöst blieb und kaum eine Reaktion zu erkennen war. Nach einigen Stunden Stehens im Eisschrank war jedoch völlige Lösung eingetreten. Das überschüssige Diazomethan wurde nun mit dem Äther abdestilliert und der zurückgebliebene Sirup in wenig heißem Methanol aufgenommen. Dabei trat nach kurzer Zeit Kristallisation ein. Die Kristalle wurden gesammelt und mit wenig kaltem Methanol, dann mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 0,49 g. — Zur weiteren Reinigung wurde aus wäßrigem Aceton umkristallisiert. Derbe glasige farblose Rhomben, die bei 111—113° schmelzen und sich bei 204—206°/0,05 (Bad 225—228°) ohne Zersetzung destillieren lassen.

Die Substanz ist unlöslich in Wasser, nur mäßig löslich in Methanol, gut dagegen in Äthanol, Aceton, Benzol und Chloroform.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{24}O_{10}$ (436,4)	Ber.	C 57,80	H 5,54	OCH_3 49,77
	Gef.	» 57,55	» 5,57	» 49,58, 49,87[18])

74,37 mg Substanz in 8 ccm Chloroform (K = 3,88), t = 0,055°.

Mol.-Gew. Ber. 436 Gef. 442

[18]) Methoxyldefizite, wie sie von G. Goldschmiedt (M. **26**, 1139 (1905)) und von J. Herzig und J. Pollak[10]) an Methylderivaten der Ellagsäure beschrieben wurden, konnten bei der Methoxylbestimmung dieser Methylderivate nicht festgestellt werden. — Sie lassen sich übrigens auch bei den Ellagsäurederivaten durch eine kleine Modifizierung der Bestimmung, über die an anderer Stelle berichtet werden wird, leicht vermeiden.

b) Pentamethyläther-dehydro-digallussäure

0,420 g Heptamethyl-dehydro-digallussäure wurden in Methanol gelöst und nach Zugabe von 5 ccm 2n-Natronlauge 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Zuletzt wurde das Methanol abgedampft und durch Wasser ersetzt. Beim Ansäuern mit 5 ccm 2n-Schwefelsäure trat sofort Kristallisation ein. Es wurde abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen. Zur Reinigung wurde aus heißem wäßrigem Aceton umkristallisiert. Ausbeute 0,36 g. Feine weiße Nadeln mit dem Schmp. 247—249°, die sich nur sehr wenig in kochendem Wasser, besser in Methanol, Äthanol und Aceton lösen. Die Ferrichlorid-Reaktion ist negativ.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{20}O_{10}$ (408,3)	Ber.	C 55,88	H 4,94	OCH_3 38,00
	Gef.	» 55,88	» 4,94	» 37,88[18])

Titration. Für 2 COOH Ber. 17,6, Gef. 17,7 ccm 0,1 n-NaOH.

Di-p-bromphenacylester. 0,360 g Pentamethyläther-dehydro-digallussäure wurden in einem Gemisch von 5 ccm Methanol und 2 ccm Wasser suspendiert und mit 3,55 ccm 0,5 n-Natronlauge versetzt, worauf klare Lösung eintrat. Dazu wurde die heiße Lösung von 0,450 g ω-p-Dibromacetophenon in 15 ccm Äthanol gegeben und anschließend $1^1/_2$ Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit ungefähr 30 ccm Wasser versetzt, wobei eine milchige Suspension entstand, die nach einigem Stehen ein helles Öl absetzte. Dieses Öl wurde gesammelt und öfters mit frischem Wasser durchgearbeitet. Kristallisation trat aber erst ein, als das Öl in Essigester aufgenommen und mit Petroläther (50°) angefällt wurde. Zur Reinigung wurde aus Essigester-Cyclohexan oder besser aus Aceton-Wasser umkristallisiert.

Die Kristalle zeigen die Form von flachen abgeschnittenen Dreiecken. Sie lösen sich nicht in Wasser, nur schwer in Methanol, leichter in Äthanol oder Essigester, leicht in Aceton. Schmp. 125—126°.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{35}H_{30}O_{12}Br_2$ (802,4)	Ber.	C 52,39	H 3,77	OCH_3 19,34	Br 19,92
	Gef.	» 52,39	» 3,88	» 19,40	» 20,28.

c) 3,4,5,6,7-Pentaoxy-xanthoncarbonsäure (1) (V)

0,20 g Dehydro-digallussäure wurden mit 4 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Schon bei ganz leichtem Erwärmen ging die farblose Substanz mit gelber Farbe in Lösung. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 5 Minuten auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 20 ccm Wasser verd., wobei ein gelber feinkristalliner Niederschlag ausfiel. Er wurde abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen. Es resultieren so 0,14 g eines gelben Pulvers, das sich ab 220° allmählich zersetzt. Die Substanz löst sich kaum in kaltem Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton oder Essigester.

Zur Analyse wurde bei 105° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{14}H_8O_9$ (320,2)	Ber.	C 52,51	H 2,52
	Gef.	» 52,55, 52,15	» 3,00, 2,84.

Pentamethoxymethylester. 0,105 g des obigen Xanthon-Derivates wurden mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Dabei geht die Substanz allmählich in Lösung. Beim Eindampfen bleibt ein farbloser Sirup zurück, der aus wenig Methanol kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol und aus Aceton-Wasser wurden 0,097 g Substanz in schönen farblosen Prismen erhalten, die einen Schmp. von 155,5—157,5° zeigten.

Die Kristalle lösen sich in Äthanol, Aceton, Äther, Essigester und Chloroform, etwas schwerer in Methanol, gar nicht in Wasser. — Die Substanz löst sich in konz. Salzsäure in der Kälte unter kräftiger Gelbfärbung. Auch eine sehr verd.

Lösung der Substanz in Eisessig gibt mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure eine intensive gelbe Färbung.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{20}O_9$ (404,4)	Ber.	C 59,40	H 4,99,	OCH_3 46, 05
	Gef.	» 59,69	» 5,23,	» 46,13.

Pentamethoxy-xanthon-carbonsäure (1). 0,080 g des vorstehenden Ätheresters wurden in 10 ccm heißem Methanol gelöst und langsam mit 5 ccm 2n-Natronlauge versetzt. Es wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbad gehalten und das verdampfende Methanol langsam durch Wasser ersetzt. Beim Ansäuern kristallisierte die Säure in feinen gelben haarähnlichen Nädelchen aus. Ausbeute 0,062 g. Zur Reinigung wurde in kalter 0,1n-Sodalösung aufgenommen und mit Salzsäure wieder ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren zeigten die Nädelchen eine leicht gelbliche Farbe und den Schmp. 207—209° (Zers.).

Die Substanz ist selbst in der Siedehitze schwer löslich in Methanol und Äthanol, etwas besser in heißem Aceton, noch leichter in Glykol-monoäthyläther oder in Dioxan. Sie löst sich mit intensiv gelber Farbe in konz. Salz- oder Schwefelsäure. Sie zeigt keine Eisenchloridreaktion.

Zur Analyse wurde bei 80° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{18}O_9$ (390,3)	Ber.	C 58,46	H 4,65	OCH_3 39,75
	Gef.	» 58,31	» 4,86	» 39,47

Die Säure löst sich erst in der Wärme in gesättigter Sodalösung und kristallisiert beim Erkalten als farbloses Natriumsalz aus. Im Gegensatz dazu lösen ganz verd. Soda- oder Alkalilösungen schon in der Kälte. Auf entsprechende Art läßt sich auch ein schwerlösliches Kaliumsalz darstellen. — Die Salze sind nach dem Trocknen sehr hygroskopisch.

$C_{19}H_{17}O_9Na$ (412,3)	Ber.	C 55,34	H 4,16	Na 5,58
	Gef.	» 55,52	» 4,55	» 5,32.

II. Synthese von Methylderivaten der Dehydro-digallussäure

a) 4,5,6,5',6'-Pentamethoxy-1,1'-diphenyläther-2,3'-dicarbonsäure-dimethylester (IV)

0,40 g Kalium wurden in 15 ccm abs. Methanol gelöst und nach Abkühlen mit einer Lösung von 2,122 g 3,4-Dimethyl-gallussäure-methylester[13]) in 15 ccm Methanol versetzt. Diese Mischung wurde i. V. zur Trockne gebracht. Es wurde so lange getrocknet, bis der honiggelbe Sirup blasig erstarrte und sich pulvern ließ. Dann wurden 3,051 g Brom-trimethyläther-gallussäure-methylester[12]), 0,1 g Kupferpulver und eine Mikrospatelspitze Kupferacetat zugefügt und das Ganze gut durchgemischt. Diese Masse wurde in einem verschlossenen Reagenzglas im Ölbad 2 Stunden auf 110—120°, dann im Verlauf einer Stunde bis 180° erhitzt und noch eine weitere Stunde auf 180° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde in 100 ccm Aceton gelöst und filtriert.

Zur Feststellung des Umsatzes wurde der auf dem Filter verbliebene Rückstand sorgfältig mit heißem Wasser ausgewaschen. Das Filtrat wurde mit Salpetersäure angesäuert und mit Silbernitrat gefällt. Es wurden 1,366 g AgBr erhalten, die einem 73-proc. Umsatz des organisch gebundenen Broms entsprechen.

Das obige acetonische Filtrat ergab beim Einengen einen braunen Sirup, der nicht zur Kristallisation zu bringen war. Er wurde daher in Aceton gelöst und mit einem Überschuß an ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Der dabei ausfallende blaue voluminöse Niederschlag wurde abfiltriert, das hellgelbe Filtrat eingedampft und der sirupöse Rückstand in Methanol aufgenommen.

Auf tropfenweisen Zusatz von Wasser trat sofort Kristallisation ein. Es wurde abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol dann mit Wasser gewaschen. Ausbeute 2,2 g hellgelber Rhomben vom Schmp. 108—109°. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Wasser wurde ein noch etwas helleres Produkt mit dem Schmp. 109 bis 110° erhalten.

Zur weiteren Reinigung wurde in Methanol gelöst und auf dem Wasserbad mit 15 ccm 2n-Natronlauge verseift. Die beim Ansäuern ausfallende Säure wurde abgetrennt und erneut mit Diazomethan methyliert. So wurden völlig farblose Kristalle vom Schmp. 112—113° erhalten, die dasselbe Aussehen und dieselben Löslichkeitseigenschaften wie die entsprechende Heptamethylverbindung der Dehydro-digallussäure aufwiesen, mit welcher sie auch im Mischschmp. keine Depression ergaben.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{24}O_{10}$ (436,4)	Ber.	C 57,80	H 5,54	OCH_3 49,77
	Gef.	» 57,57	» 5,65	» 49,68.

b) 4,5,6,5',6'-Pentamethoxy-1,1'-diphenyläther-2,3'-dicarbonsäure

Die wie unter I/2b aus der synthetischen Heptamethylverbindung hergestellte synthetische Pentamethyläther-dicarbonsäure wurde als feine farblose Nadeln mit dem Schmp. 247—249° erhalten, die trotz allen Reinigungsversuchen ab 240° ein leichtes Sintern zeigten. Im Mischschmp. mit der entsprechenden Pentamethyläther-dicarbonsäure natürlicher Herkunft war keine Depression festzustellen. Die Löslichkeitseigenschaften stimmten ebenfalls überein.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{20}O_{10}$ (408,3)	Ber.	C 55,88,	H 4,94	OCH_3 38,00
	Gef.	» 56,11,	» 5,16	» 38,09

Di-p-bromphenacylester. Diese Verbindung wurde aus der synthetischen Pentamethoxy-dicarbonsäure, genau wie unter I/2b, S. 42 beschrieben, dargestellt. Sie erwies sich durch die Kristallform, die Löslichkeit und den Mischschmp. mit dem entsprechenden Diester der Pentamethyläther-dehydro-digallussäure als identisch.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{35}H_{30}O_{12}Br_2$ (802,4)	Ber.	C 52,39	H 3,77	OCH_3 19,34
	Gef.	» 52,16	» 3,86	» 19,36.

c) 3,4,5,6,7-Pentamethoxy-xanthoncarbonsäure

0,220 g der synthetischen Verbindung IV wurden in 7 ccm konz. Schwefelsäure 20 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Substanz geht dabei mit olivgrüner Farbe in Lösung. Beim Verdünnen mit Wasser fällt eine gelbe Substanz aus, die nach Isolierung wegen des stark schwankenden Methoxylgehaltes mit Diazomethan wieder methyliert wurde. Das Methylierungsprodukt kristallisierte aus Methanol. Aus Aceton-Wasser umkristallisiert resultierten 0,137 g feiner farbloser Prismen mit dem Schmp. 155—157°, die sich nach ihren Eigenschaften und durch den Mischschmp. mit dem unter I/2c, S. 42 beschriebenen Xanthonätherester identisch erwiesen.

$C_{20}H_{20}O_9$ (404,4)	Ber.	OCH_3 46,05	
	Gef.	» 46,22.	

Die sich hieraus durch alkalische Verseifung ergebende Säure erwies sich ebenfalls mit der entsprechenden unter I/2c, S. 43 beschriebenen Verbindung als identisch.

$C_{19}H_{18}O_9$ (390,3)	Ber.	OCH_3 39,75	
	Gef.	» 39,51.	

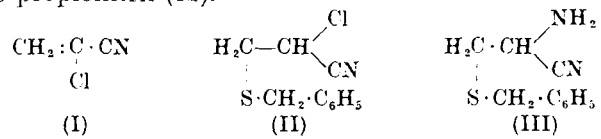
(Mitteilungen aus dem Organisch-Chemischen Institut
der Universität Münster/Westfalen)
(Eingelaufen am 12. August 1952)

Eine einfache Synthese von d,l-Cystin aus Acrylnitril

Von *Karl-Dietrich Gundermann* und *Fritz Micheel*

Die leichte Zugänglichkeit des Acrylnitrils und des daraus bequem darstellbaren α-Chlor-acrylnitrils (I)[1]) regte zu einer Cystin-Synthese an. Versuche, das Chloratom unmittelbar durch eine stickstoffhaltige Gruppe zu ersetzen, verliefen unbefriedigend. Daher wurde zuerst die Addition einer geeigneten Schwefelverbindung an die Kohlenstoff-Doppelbindung durchgeführt. Es kamen vor allem Thioessigsäure und Benzylmercaptan in Frage. Thioessigsäure erwies sich als wenig geeignet für die Synthese in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Behringer und Fackler[2]), daß sich α-Chlor-β-thioacetyl-propionsäure-ester nicht zu einer Cystin-Synthese verwenden läßt.

Benzylmercaptan hingegen addiert sich in Gegenwart von Natrium-methylat glatt an α-Chlor-acrylnitril zu α-Chlor-β-benzylmercapto-propionitril (II).



(I) (II) (III)

Das ungereinigte Additionsprodukt spaltet bei der Hochvakuum-Destillation in geringem Maße HCl ab, und man erhält als Nebenprodukt wechselnde Mengen einer Verbindung, die vermutlich das β-Benzylmercapto-acrylnitril ist.

Der Ersatz des Chloratoms in II zum α-Amino-β-benzylmercapto-propionitril (III) wird am besten mit flüssigem Ammoniak im Autoklaven bei 60° durchgeführt. Methyl- oder äthylalkoholisches Ammoniak führten zu keinem bzw. nur zu sehr geringem Erfolg, weil bei den erforderlichen Temperaturen um 100° (im Druckrohr) weitgehend Verharzung eintritt. Die Reaktion mit gasförmigem trockenen Ammoniak verläuft unter Atmosphärendruck nur sehr langsam. Dadurch unterscheidet sich α-Chlor-β-benzylmercapto-propionitril bemerkenswert vom entsprechenden Oxy-nitril, das sich schnell und mit guter Ausbeute zum Amino-nitril umsetzt[3]).

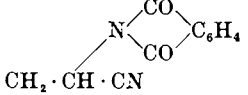
Für die Verseifung zum S-Benzyl-d,l-cystein (V) kann das nicht besonders gereinigte α-Amino-β-benzylmercapto-propionitril Verwendung finden. Dies wird mit Natrium in flüssigem Ammoniak in

[1]) Brintzinger und Mitarb., Angew. **60**, 311 (1948).
[2]) Behringer, B. **81**, 326 (1948); Diplomarbeit Fackler, München **1946**.
[3]) O. Gawron und A. J. Glaid, Am. Soc. **71**, 3232 (1949).

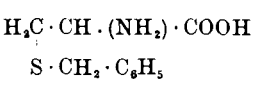
bekannter Weise zum d,l-Cystein gespalten. III geht schon im Laufe weniger Tage beim Aufbewahren ohne Lösungsmittel in nicht mehr verseifbare, offenbar polymere Produkte über.

Ob auch eine glatte Abspaltung der Benzylgruppe aus S-Benzyl-cystein durch Bromwasserstoffsäure in guter Ausbeute möglich ist, wie sie beim S-Benzyl-N-acetyl-penicillamin[4]) durchgeführt wurde, wurde bisher nicht ermittelt. Die Bildung von Cystein unter diesen Bedingungen ist jedoch sicher.

Etwas umständlicher als über das Amino-nitril kann man auch über das α-Phtalimido-β-benzylmercapto-propionitril zum S-Benzyl-d,l-cystein gelangen. I reagiert mit Phtalimid-kalium bei 120—130° ohne Lösungsmittel unter Bildung der entsprechenden α-Phtalimido-verbindung (IV),



IV



V

allerdings wurde bisher unter den angewandten Versuchsbedingungen nur eine Ausbeute von 33% d. Th. erhalten. IV wird am besten durch Destillation im Hochvakuum gereinigt. Die Verseifung zum S-Benzyl-d,l-cystein wurde in Analogie zu einer Methode, die Du Vigneaud und Wood[5]) für die Verseifung des S-Benzyl-thiomethyl-phtalimido-malonesters angewandt haben, durchgeführt.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Gesellschaft zur Förderung der Westfälischen Wilhelms-Universität für die Unterstützung der Arbeiten. Das Acrylnitril verdanken wir der Liebenswürdigkeit der Chemischen Werke Hüls.

Beschreibung der Versuche

α-Chlor-β-benzylmercapto-propionitril (II)

Zu 35 g frischdestilliertem Benzylmercaptan gibt man 0,6 g (2 Gew.-%) methanolfreies, trockenes Natrium-methylat, kühlt die Mischung mit Eis auf 0° ab und läßt unter kräftigem Rühren 32 g (1,3 Mol) frisch destilliertes α-Chlor-acrylnitril[1]) so schnell zutropfen, daß die Temperatur der Mischung bei fortgesetzter Außenkühlung mit Eis 40° nicht überschreitet. Nach Beendigung des Zutropfens läßt man den Kolbeninhalt unter fortwährendem Rühren sich wieder auf 0° abkühlen und erhitzt anschließend 60 Minuten auf dem Wasserbad. Das orangegelbe Reaktionsprodukt wird nach Abkühlen mit einer Lösung von Natrium-methylat in abs. Methanol neutralisiert, der Niederschlag abfiltriert, und überschüssiges α-Chlor-acrylnitril und nicht umgesetztes Benzylmercaptan werden i. V. abdestilliert. Der Rückstand gibt bei der fraktionierten Destillation als Hauptmenge ein Destillat vom Sdp. 135—138°/0,3. Ausbeute 39,3 g = 65,8% d. Th.

[4]) O. Süs, A. **559**, 92 (1948).

[5]) J. L. Wood und Du Vigneaud, J. biol. Ch. **131**, 267 (1939); **130**, 109 (1939).

Das nochmals im Hochvakuum destillierte Produkt vom Sdp. 121—122°/0,2 kristallisiert am besten auf Animpfen. Schmp. 43—45°. Es ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äther und Benzol.

$C_{10}H_{10}NSCl$ (211,7)	Ber.	C 56,73	H 4,76	N 6,62	S 15,14	Cl 16,75
	Gef.	» 56,81	» 4,82	» 6,73	» 15,38	» 16,85.

Als Nebenprodukt der Destillation kann ein Stoff vom Schmp. 96—98°, Sdp. 101—105°/0,4 erhalten werden, der nach seiner Zusammensetzung das β-Benzyl-mercapto-acrylnitril sein dürfte.

α-*Amino*-β-*benzylmercapto-propionitril* (III) *und S-Benzyl-d,l-cystein* (V)

10,15 g α-Chlor-β-benzylmercapto-propionitril (II) werden in einem stark gekühlten V4A-Stahl-Autoklaven mit etwa 150 ccm flüssigem Ammoniak übergossen. Man läßt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und erwärmt dann 30 Minuten auf 60°. Nach Abkühlen und Verdampfen des Ammoniaks wird der braune ölige Rückstand in Benzol aufgenommen, die Lösung vom Ammonchlorid abfiltriert und 4 Mal mit je 50 ccm 10-proc. Salzsäure ausgezogen. Die von harzartigen Nebenprodukten befreiten salzsauren Auszüge werden mit konz. Ammoniak unter Eiskühlung alkalisch gemacht und das sich abscheidende Öl in Benzol aufgenommen. Diese Lösung wird mit 100 ccm Wasser ausgewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Benzols verbleiben 5,4 g rohes α-Amino-β-benzylmercapto-propionitril (III) (etwa 60% d. Th.), die sogleich durch 4-stündiges Erhitzen mit 50 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß zum S-Benzyl-d,l-cystein (V) verseift werden.

Ausbeute 4,23 g Rohprodukt (41% d. Th. bezogen auf α-Chlor-β-benzylmercapto-propionitril).

Das durch zweimaliges Umfällen aus 10-proc. Natronlauge und Ansäuern mit 25-proc. Essigsäure auf p_H 4,5 gewonnene Produkt wird aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 209—213° (Zers.) (korr.*).

$C_{10}H_{13}O_2NS$ (211,27)	Ber.	C 56,85	H 6,20	N 6,63	S 15,17
	Gef.	» 57,03	» 6,41	» 6,83	» 15,23.

α-*Phtalimido*-β-*benzylmercapto-propionitril* (IV) *und S-Benzyl-d,l-cystein* (V)

6,5 g α-Chlor-β-benzylmercapto-propionitril (II) und 5,66 g feinst gepulvertes trockenes Kalium-phtalimid werden sorgfältig gemischt und unter gelegentlichem Durchrühren 8 Stunden auf 123—130° (Ölbad) erhitzt. Das dunkelbraune Reaktionsprodukt wird mit 50 ccm heißem Wasser verrieben, der ölige Rückstand in 80 ccm Benzol aufgenommen und über Calciumchlorid getrocknet. Der nach Abdampfen des Benzols erhaltene Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Die bei 228°/0,01 destillierende Fraktion (3,3 g = 33% d. Th.) erstarrt kristallin und wird aus heißem Äthanol umkristallisiert. 2,5 g farbloser Prismen, Schmp. 97—98°. Zur Analyse wird zur Entfernung kleiner Verunreinigungen von Phtalimid die benzolische Lösung mit 10-proc. Natronlauge ausgeschüttelt. Der Schmp. bleibt unverändert bei 97—98°; leicht löslich in Benzol und heißem Äthanol, sehr leicht in kaltem Äthanol und Äther, unlöslich in Wasser.

$C_{18}H_{14}N_2O_2S$ (322,4)	Ber.	C 67,06	H 4,38	N 8,69	S 9,95
	Gef.	» 67,09	» 4,43	» 8,89	» 10,14.

Die Verseifung der Phtalimidoverbindung wurde analog einer von Wood und Du Vigneaud[a]) angegebenen Methode ausgeführt. Dabei bildet sich aus der als Zwischenstufe auftretenden, nicht isolierten Phtalamidsäure z. T. die Phtalimidoverbindung (zu etwa 20% des Ausgangsmaterials) zurück. Diese kann

*) Korrektur errechnet nach den graphischen Tabellen von Berl und Kullmann, B. **60**, 815 (1927).

erneuten Ansätzen zugeführt werden. (Ausbeute unter Berücksichtigung dessen etwa 50% d. Th.) 1,46 g Phtalimidoverbindung ergaben 390 mg rohes S-Benzyl-d,l-cystein und 290 mg Ausgangsverbindung.

d,l-Cystin

Dies wird aus S-Benzyl-d,l-cystein durch Behandeln mit Natrium in flüssigem Ammoniak nach Wood und Du Vigneaud[5]) und anschließende Oxydation des dabei entstehenden d,l-Cysteins (tiefblaue vorübergehende $FeCl_3$-Reaktion) mit Jod in Schwefelkohlenstoff gewonnen[6]).

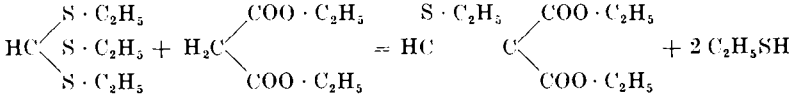
Das d,l-Cystin wurde durch Schmp., Analyse und durch papierchromatographischen Vergleich identifiziert.

$C_6H_{12}O_4N_2S_2$ (240,3) Ber. N 11,66 Gef. N 11,84.

Die Kondensation von Ortho-trithio-ameisensäure-äthylester mit Malonsäure-diäthylester

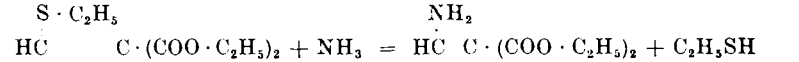
Von *Karl-Dietrich Gundermann*

Bei Versuchen, aus aliphatischen Verbindungen mit reaktionsfähiger Methylengruppe durch gemischte Esterkondensation Schwefel enthaltende Gruppierungen aufzubauen, wurde unter anderem die Reaktion zwischen dem bequem zugänglichen Ortho-trithio-ameisensäure-äthylester und Malonsäure-diäthylester untersucht. Es zeigte sich, daß die beiden Komponenten sich unter den gleichen Bedingungen und in analoger Weise kondensieren wie Ortho-ameisensäure-äthylester und Malonester, die Äthoxy-methylen-malonsäure-diäthylester ergeben[1]).



I

Man erhielt Äthylmercapto-methylen-malonsäure-diäthylester (I) (50% d. Th.). Seine Konstitution ergab sich daraus, daß er mit konz. Ammoniak zu Amino-methylen-malonsäure-diäthylester umgesetzt werden konnte:



II

[6]) Gabriel, B. **38**, 639 (1905).

[1]) Claisen, B. **26**, 2731 (1893); Claisen und Haase, A. **297**, 75 (1897); Wheeler und Johns, Am. Soc. **40**, 238 (1918).

Damit verhält sich die Äthylmercapto-methylenverbindung analog dem entsprechenden Äthoxy-methylen-körper[1]).

Die Reaktion zwischen Ortho-trithio-ameisensäure-äthylester und Malonsäure-diäthylester stellt das erste Beispiel einer derartigen Kondensation im Bereich der einfachen aliphatischen Verbindungen dar. Dagegen wurden Trithio-orthoameisensäure-ester zu analogen Kondensationen in neuerer Zeit bei der Darstellung von Cyanin-Farbstoffen benutzt[2]), wobei es Kendall[3]) gelang, Alkylmercapto-methylen-verbindungen der heterocyclischen Reihe als Zwischenstufen zu isolieren.

Herrn Prof. Micheel danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Äthylmercapto-methylen-malonsäure-diäthyl-ester (I)

30 g Ortho-trithio-ameisensäure-äthylester[4]) (0,15 Mol), 24,8 g Malonsäure-diäthylester, 31,5 g Essigsäure-anhydrid sowie 2,5 g wasserfreies Zinkchlorid wurden 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt (Ölbad 130—140°). Nach Erkalten goß man von wenig dunklem Harz ab und fraktionierte das Gemisch i. V. Dabei findet gegen Ende der Destillation geringe Zersetzung statt. Äthylmercapto-methylen-malonsäure-diäthylester geht bei 170—172°/19 als hellgelb gefärbtes Öl über. Ausbeute 17,67 g = 49% d. Th.

Zur Analyse wurde noch zweimal fraktioniert. Die analysenreine Verbindung hatte folgende Sdp. (alle unkorr.):

178,5—179°/17—18, 132—133°/0,3, 127°/0,2. Farblose Flüssigkeit, die schwach nach Äthyl-mercaptan riecht. Unlöslich in Wasser und Petroläther, leicht löslich in allen anderen üblichen Lösungsmitteln.

$C_{10}H_{16}O_4S$ (232,3)	Ber.	C 51,70	H 6,94	S	13,80	C_2H_5O	38,80
	Gef.	» 51,62	» 6,73	»*)	13,75	»	38,61.

Amino-methylen-malonsäure-diäthylester

1,0 g von I wurde mit 2 g bei 0° gesättigtem wäßrigen Ammoniak kräftig durchgeschüttelt. Die Mischung färbte sich dunkelgelb und roch intensiv nach Äthyl-mercaptan, wurde jedoch nicht homogen. Das sich absetzende gelbe Öl kristallisierte im Laufe 3-wöchigen Stehens bei Zimmertemperatur durch. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,8 g. Umkristallisiert aus Äther/Petroläther, Schmp. 67—68°.

$C_8H_{13}O_4N$ (187,2)	Ber.	N 7,48
	Gef.	» 7,50.

Mit Hydrazinhydrat eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, ergibt das Produkt unter NH_3-Entwicklung das Hydrazinsalz des Iso-pyrazolon-carbonsäure-äthylesters, der durch HCl freigesetzt und an seinem Schmp. (180—181°) sowie der Violettfärbung mit Eisen-III-chloridlösung erkannt werden kann[5]).

[2]) Kimura, C. **1937**, II, 4187.

[3]) I. D. Kendall und I. R. Maier, Soc. **1948**, 687.

[4]) Holmberg, B. **40**, 1741 (1907).

*) Nach Carius; Schwefelbestimmung nach Zimmermann ergibt — wohl infolge leichter Abspaltung von Äthylmercaptan — zu niedrige Werte.

[5]) Ruhemann und Morell, B. **27**, 2743 (1894).

Der Reaktionsmechanismus der Sulfoxydation

Von *Roderich Graf*

(Aus dem Textilhilfsmittel-Laboratorium der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning)

(Mit 4 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 15. August 1952)

1. Allgemeines

Eine Veröffentlichung des vom Verfasser in den Jahren 1940 bis 1942 bearbeiteten Reaktionsmechanismus der Sulfoxydation wurde schon mehrfach angekündigt[1]). Nachdem die von L. Orthner (l. c.) in einem Vortragsreferat mitgeteilten Ergebnisse veröffentlicht waren, erscheinen in der Literatur bereits Hinweise auf diese nur in groben Umrissen wiedergegebenen Ergebnisse[2]), die, soweit sie den Reaktionsmechanismus der Sulfoxydation des Cyclohexans betreffen, ausschließlich auf Arbeiten des Verfassers zurückgehen, so daß es an der Zeit erscheint, ausführlicher über das Wesen dieser neuartigen Reaktion zu berichten. Bei der von C. Platz im Jahre 1940 in Höchst aufgefundenen Reaktion der gleichzeitigen Einwirkung von Schwefeldioxyd und Sauerstoff auf gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffe in Gegenwart einer UV-Strahlungsquelle entstanden Produkte, die nach Analyse und Eigenschaften als Sulfonsäuren anzusehen waren[3]).

K. Schimmelschmidt übertrug die Reaktion auf das Cyclohexan, da dieser Kohlenwasserstoff keine isomeren Monosubstitutionsprodukte gibt und daher klarere Reaktionsverhältnisse erwarten ließ.

Läßt man auf reines Cyclohexan ein getrocknetes Gasgemisch aus Schwefeldioxyd und Sauerstoff etwa im molaren Verhältnis 2:1 in einer Begasungsapparatur, wie sie Fig. 1 darstellt, einwirken und bestrahlt dabei mit einer UV-Lampe, so trübt sich das Cyclohexan nach kurzer Zeit. Bald darauf sammelt sich eine spezifisch schwerere Flüssigkeitsschicht, hier kurz „Öl" genannt, an, deren Menge stetig zunimmt. Sobald die Reaktion in Gang gekommen ist, bleibt sie, wie K. Schimmelschmidt fand, auch nach Abschalten der UV-Strahlungsquelle weiter in Gang.

[1]) L. Orthner, Angew. Chem. **62**, 302 (1950); R. Graf, B. **85**, 9 (1952).

[2]) E. Müller, Angew. Chem. **64**, 243 (1952); H. Weghofer, Fette und Seifen **54**, 260 (1952).

[3]) DRP. 735096, vom 10. 12. 1940, der I. G. Farbenindustrie A. G., Werk Hoechst (Erfinder: Carl Platz und Kurt Schimmelschmidt).

Im Rahmen einer Gemeinschaftsarbeit zur Weiterentwicklung der Sulfoxydation der technisch interessanteren Kohlenwasserstoffgemische waren außer den Vorgenannten vornehmlich die Herren G. Cramer, H. Gruschke, A. Siebert und H. Wagner † beteiligt. Verfasser übernahm die Aufgabe, die Umsetzung grundlagenforschungsmäßig zu studieren, da die einfache Bruttogleichung:

$$RH + SO_2 + \tfrac{1}{2}\,O_2 = R{-}SO_3H \qquad (1)$$

das Reaktionsgeschehen offensichtlich nicht erschöpfend ausdrückte. Aus oben erwähnten Gründen wurde dazu gleichfalls Cyclohexan als Modellkohlenwasserstoff gewählt.

Es zeigte sich allerdings, daß die am Cyclohexan gewonnenen Erkenntnisse nicht ohne weiteres das Verhalten der technisch interessanteren Gemische nachhydrierter höhermolekularer Kogasinfraktionen der Fischer-Tropsch-Synthese (Mepasin) voraussehen ließen. Das Reaktionsverhalten der genannten höhermolekularen Kohlenwasserstoffe war wesentlich begrenzter als das des Cyclohexans und mußte im einzelnen durch mühevolle und langwierige Kleinarbeit klargestellt werden. Dabei hatten sich K. Schimmelschmidt für die Entwicklung des „Lichtverfahrens" und H. Gruschke für die Entwicklung des „Essigsäureanhydridverfahrens" besondere Verdienste erworben. Die dabei gewonnenen Erfahrungen wirkten wechselseitig auf die Arbeiten des Verfassers zurück, indem Probleme auftauchten, die am Modell des Cyclohexans klarer zu lösen waren, andererseits verblieben Probleme, die nur an den genannten höhermolekularen Kohlenwasserstoffen zu lösen waren.

2. Cyclohexan-sulfon-persäure als Primärstufe der Sulfoxydation

Es zeigte sich alsbald, daß sowohl im anfallenden „Öl" als auch in der reagierenden Cyclohexan-phase Perverbindungen enthalten sind, die aus Kaliumjodidlösung Jod in Freiheit setzen. Speziell im Falle der Cyclohexan-phase ergab sich aus analytischen Daten, daß darin Cyclohexan-sulfon-persäure enthalten ist.

$$C_6H_{11}{-}SO_2{-}O_2{-}H \qquad (2)$$

Von den besonderen Eigenschaften dieser Verbindung, die wegen ihrer Zersetzlichkeit in reiner Form zu isolieren nicht gelang, ist das starke Oxydationsvermögen bemerkenswert. In wäßriger Lösung erfolgt langsam Zerfall in Cyclohexansulfonsäure und Wasserstoffperoxyd. Völlig unbeständig ist die Sulfonpersäure in alkalischer Lösung. Schweflige Säure reduziert ihre wäßrige Lösung augenblicklich zu Sulfonsäure unter Bildung einer äquivalenten Menge Schwefelsäure:

$$C_6H_{11}{-}SO_2{-}O_2{-}H + SO_2 + H_2O = \langle H \rangle{-}SO_3H + H_2SO_4 \qquad (3)$$

In Cyclohexanlösung hingegen ist die Sulfonpersäure gegen Schwefeldioxyd bei Wasserausschluß beständig, ja sie wird unter diesen Verhältnissen wahrscheinlich als gemischtes Säureanhydrid stabilisiert:

$$C_6H_{11}—SO_2—O_2—SO_2—H \qquad (4)$$

Lösungen von Jod in Cyclohexan erleiden weder beim Begasen mit Schwefeldioxyd oder Sauerstoff allein ohne oder bei UV-Bestrahlung, noch beim Begasen mit einem Gemisch aus Schwefeldioxyd und Sauerstoff ohne UV-Bestrahlung eine Veränderung. Wird dagegen eine solche Lösung bei gleichzeitiger UV-Bestrahlung mit einem Schwefeldioxyd-Sauerstoff-Gemisch begast, also unter Bedingungen, unter denen Sulfoxydation eintritt, so verschwindet unter Ausscheidung eines schweren, farblosen Niederschlages allmählich die violette Farbe der Lösung. Der Niederschlag erwies sich als Jodpentoxyd, während die Cyclohexanlösung nun Cyclohexansulfonsäure gelöst enthielt.

Solange Jod im Überschuß vorhanden ist, kommt die Reaktion beim Abschalten der UV-Lampe zum Erliegen. Ist aber bereits Entfärbung der Lösung eingetreten, so läuft die Sulfoxydation auch ohne weitere UV-Einstrahlung spontan weiter und man findet dann im Umsetzungsgemisch die Produkte der Sekundärreaktionen (s.u.).

Sulfoxydiert man eine Jod-Cyclohexan-Lösung bei gleichzeitiger UV-Bestrahlung, wobei man Sorge trägt, daß die Lösung bei Abbruch der Reaktion noch kräftig violett erscheint, so findet man nach Entgasung der Lösung für je zwei Gramm-Atome verbrauchten Jods ein Mol Jodpentoxyd und fünf Mole Cyclohexansulfonsäure.

Dieses Ergebnis läßt sich zwanglos so deuten, daß primär Cyclohexansulfonpersäure gebildet worden war, die durch Jod in nachstehender Weise unter Bildung von Jodpentoxyd zu Cyclohexansulfonsäure reduziert wurde:

$$\begin{aligned} C_6H_{12} + SO_2 + O_2 &= C_6H_{11}—SO_2—O_2—H \\ 5\,C_6H_{12}—SO_2—O_2—H + J_2 &= 5\,C_6H_{11}—SO_3H + J_2O_5 \end{aligned} \qquad (5)$$

Nach dieser Auffassung entsteht also bei der Sulfoxydation des Cyclohexans in der Reaktionsphase der UV-Bestrahlung (Anlaufreaktion) als erstes chemisch charakterisierbares Individuum einzig Cyclohexan-sulfon-persäure.

Zur Deutung der Anlaufreaktion als Kettenreaktion ist folgendes zu bemerken: Der Reaktionsstart kann außer durch UV-Bestrahlung auch durch eine anfängliche Zugabe kleiner Mengen einer

aliphatischen Persäure[4]), durch eine anfängliche Zumischung von ozonisiertem Sauerstoff zum normalen Begasungsgemisch[5]) oder einfach durch einen Temperaturstoß[6]) ausgelöst werden. Die genannten Maßnahmen können nach allgemeiner Erfahrung die Bildung von Radikalen im Gefolge haben. Wie bei der Sulfochlorierung lagert ein in solcher Weise gebildetes Alkylradikal in erster Stufe Schwefeldioxyd unter Bildung eines Alkan-sulfonyl-Radikals an:

$$R\bullet + SO_2 = R{-}SO_2\bullet \qquad (6)$$

Bei der Sulfoxydation reagiert nun dieses Alkan-sulfonyl-Radikal mit Sauerstoff sofort weiter unter Bildung eines Alkan-sulfonpersäure-Radikals,

$$R{-}SO_2\bullet + O_2 = R{-}SO_2{-}O_2\bullet \qquad (7)$$

das sich mit Kohlenwasserstoff unter Bildung eines Sulfon-persäure-Moleküls und Rückbildung eines Alkylradikals umsetzt, wodurch ein einmaliger Kettenreaktions-Cyclus geschlossen erscheint:

$$R{-}SO_2{-}O_2\bullet + R{-}H = R{-}SO_2{-}O_2{-}H + R\bullet \qquad (8)$$

Bei der Sulfoxydation liegt nun der bemerkenswerte Fall vor, daß ihr in einer Kettenreaktion gebildetes primäres Produkt — die Sulfonpersäure — selbst eine labile Substanz ist, die analog anderen Peroxyden[7]) beim Zerfall theoretisch zwei Radikale liefert, die sich durch Reaktion mit Kohlenwasserstoff zu neuen Alkylradikalen umsetzen können:

$$R{-}SO_2{-}O\bullet\bullet O{-}H = R{-}SO_2{-}O\bullet + \bullet OH \qquad (9)$$

$$R{-}SO_2{-}O\bullet + R{-}H = R{-}SO_3H + R\bullet \qquad (10)$$

$$R{-}H + \bullet OH = H_2O + R\bullet \qquad (11)$$

Jedes der so gebildeten Alkylradikale kann nun für sich eine neue vielgliedrige Kettenreaktion im Sinne der Gleichungen (6) (7) (8) auslösen. Damit wäre der autokatalytische Charakter der Sulfoxydation in ihrer spontan verlaufenden Reaktionsform erklärt.

Wenn also auch durch Kettenabbrüche dauernd Radikale verschwinden, so werden solche durch Zerfall von Sulfonpersäure

[4]) Patentanmeldung F 3629 IVd/12o, vom 10. 4. 1941, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: L. Orthner und K. Schimmelschmidt).

[5]) Patentanmeldung F 3912 IVd/12o, vom 15. 5. 1941, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: L. Orthner, H. Wagner† und H. Gruschke).

[6]) Patentanmeldung F 3877 IVd/12o, vom 18. 3. 1943, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: R. Graf).

[7]) H. Gelissen und P. H. Nermans, B. **58**, 285, 476, 479, 764, 765, 770, 984, 2396 (1925); B. **59**, 63 (1926); H. Wieland und Mitarbeiter, u. a., A. **480**, 157 (1930); **513**, 93 (1934).

ständig neu nachgebildet. Das Verhältnis zwischen Kettenabbrüchen und neugebildeten Radikalen bestimmt bei den einzelnen Kohlenwasserstoffen das Reaktionsverhalten. Bei einer Reihe von Kohlenwasserstoffen, nämlich Cyclohexan, Methylcyclohexan und geradkettigen Kohlenwasserstoffen mittlerer Kettenlänge, wie n-Heptan überwiegt die Nachbildungsmöglichkeit neuer Radikale. Die einmal eingeleitete Sulfoxydation kann in diesen Fällen ohne zusätzliche, Radikale liefernde Maßnahmen unbeschränkt weitergeführt werden, sofern man nur für Ersatz des verbrauchten Kohlenwasserstoffs, Schwefeldioxyds und Sauerstoffs sorgt.

3. Die Sekundärreaktionen

Die Anhäufung der Sulfonpersäure, einer sehr reaktionsfähigen Verbindung hohen Energiepotentials, geht nicht unbeschränkt weiter. Bei Erreichung einer gewissen Konzentration gewinnen sekundäre, Sulfonpersäure verbrauchende Reaktionen an Boden, die den Spiegel der Sulfonpersäure in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen eine gewisse Höhe nicht überschreiten lassen. Der wahrscheinliche Ablauf der Sekundärreaktionen ließ sich aus der Art und den Mengenverhältnissen der Reaktionsprodukte erschließen.

Die wäßrige Lösung des bei der Sulfoxydation von Cyclohexan anfallenden „Öles", wie man sie durch Aufgießen des unter vermindertem Druck entgasten „Öles" auf Eis erhält, enthält neben Cyclohexansulfonsäure eine erhebliche Menge mit Bariumchlorid oder Benzidinhydrochlorid fällbarer Schwefelsäure, und zwar auch dann, wenn man das bei der Sulfoxydation eingesetzte Schwefeldioxyd-Sauerstoff-Gemisch durch Überleiten über Phosphorpentoxyd von den letzten Feuchtigkeitsspuren befreite. Wie die nähere Untersuchung zeigte, liegt dieser Anteil von Schwefelsäure unmittelbar schon in dieser Form im „Öl" vor, was wegen des zur Bildung von Schwefelsäure notwendigen Wassers nicht von vornherein verständlich erschien.

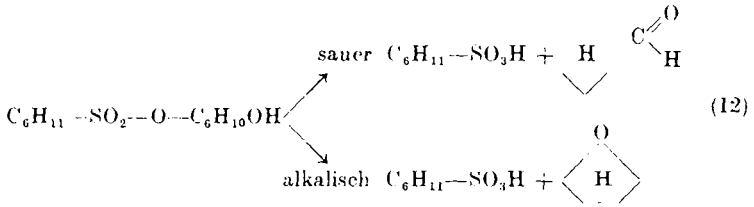
Es ergab sich damit als erste Schlußfolgerung, daß bei der Sulfoxydation eine Reaktion abläuft, welche die zur Bildung der Schwefelsäure nötige Wassermenge liefert. Die Erkenntnis des Wesens dieser wasserliefernden Reaktion wurde im Verlaufe der weiteren Untersuchungen gewonnen. Siehe Gleichung (14).

Verschiedene Beobachtungen zeigten ferner, daß in dem „Öl" eine Substanz enthalten ist, die bei der Hydrolyse zusätzlich Schwefelsäure liefert, welche der Menge der im „Öl" enthaltenen freien Schwefelsäure etwa adäquat ist.

Durch vorsichtige, partielle Hydrolyse erhielt man aus dem „Öl" bei geeigneter Aufarbeitung eine ölige, ätherlösliche Substanz, die sich nach dem Ausschütteln mit Wasser als neutral reagierend, nicht

unzersetzt destillierbar und kaum wasserlöslich erwies. Diese Substanz gab beim Kochen mit mäßig verdünnten Mineralsäuren Cyclopentylformaldehyd*). Mit einer gemessenen Menge Lauge erhitzt ging sie unter Neutralisation eines Teiles der Lauge allmählich in Lösung, wobei eine mit Wasserdampf leicht flüchtige, in Wasser beschränkt lösliche Flüssigkeit von intensivem, eigenartigem Geruch überging. Letztere wurde durch Siedepunkt, Eigenschaften und Umsetzungsreaktionen als Cyclohexenoxyd erkannt. Aus der alkalischen Mutterlauge ließ sich eine dem Laugeverbrauch entsprechende Menge von cyclohexansulfonsaurem Natrium isolieren.

Diese Beobachtungen führten zu der durch die weitere Untersuchung bestätigten Vermutung, daß in dem schwer weiter zu reinigenden, ätherlöslichen Öl das in der Literatur bisher nicht beschriebene Cyclohexandiol(1,2)-mono-cyclohexansulfonat, wenn auch in einer durch Verharzungsprodukte etwas verunreinigten Form, vorlag:



(12)

Cyclohexandiol(1,2)-mono-cyclohexansulfonat ließ sich analog wie andere von R. Criegee und H. Stanger[8]) beschriebene Monosulfonsäureester des Cyclohexandiols (1,2) in reinerer Form aus Cyclohexenoxyd und Cyclohexansulfonsäure synthetisieren. Der synthetisch erhaltene Ester zeigte die gleichen Umsetzungsreaktionen wie die aus dem „Öl" erhaltene Substanz. So zerfiel der synthetische Ester beim Erhitzen mit Lauge gleichfalls in Cxclohexenoxyd und cyclohexansulfonsaures Salz, während er beim Erhitzen mit verd. Mineralsäuren Cyclohexansulfonsäure und Cyclopentylformaldehyd lieferte. Dieser Aldehyd wird dabei allerdings wegen teilweiser Verharzung nur in einer Ausbeute von etwa 10% d. Th. erhalten. Dieses Verhalten ist durchaus analog jenem einiger anderer 1,2-substituierter Cyclohexanderivate, die unter gewissen Bedingungen unter Ringverengung gleichfalls Cyclopentylformaldehyd liefern[9]).

*) K. Schimmelschmidt beobachtete erstmalig die Bildung von Cyclopentylformaldehyd beim Erhitzen wäßriger Lösungen des „Öls" und identifizierte diesen Aldehyd als Semicarbazon.

[8]) B. **69**, 2753 (1936).

[9]) Vgl. M. Tieffenau, C. r. **159**, 772 (1914); P. Bedos, C. r. **189**, 256 (1929); P. Bedos und A. Ruyer, C. r. **188**, 964 (1929).

Durch Sulfieren des synthetisch erhaltenen Cyclohexandiol(1,2)-mono-cyclohexansulfonats zum sauren Schwefelsäureester (13) ließ sich als Bariumsalz eine Substanz mit den gleichen Eigenschaften erhalten, wie sie ein aus dem „Öl" nach Neutralisieren mit Bariumhydroxyd und Abscheidung des cyclohexansulfonsauren Bariums erhaltenes Konzentrat zeigte.

$$C_6H_{11}—SO_2—O—C_6H_{10}OSO_3H(o) \qquad (13)$$

Damit war gezeigt, daß im „Öl", wie es bei der Sulfoxydation von Cyclohexan anfällt, das Cyclohexandiol(1,2)-cyclohexansulfonat in Form des sauren Schwefelsäureesters vorliegt. Dieser zerfällt durch Hydrolyse zunächst in Schwefelsäure und das Diolsulfonat, das bei weiterer Hydrolyse Cyclohexansulfosäure und die oben erwähnten Umwandlungsprodukte liefert. Dieses Verhalten bildete die Grundlage eines analytischen Verfahrens, die Zusammensetzung des „Öles" zu ermitteln.

Auf Grund des besprochenen experimentellen Materials sei das nachfolgende Reaktionsschema der Sulfonpersäure-verbrauchenden Sekundärreaktionen als Ausgangsbasis für reaktionskinetische Untersuchungen zur Diskussion gestellt.

Der erste Schritt dieser Sekundärreaktionen scheint in einer Dehydrierung des Cyclohexans durch die Sulfonpersäure zu bestehen:

$$C_6H_{11}—SO_2—O_2—H + C_6H_{12} = C_6H_{11}—SO_3H + \langle H \rangle + H_2O \qquad (14)$$

An das Cyclohexen addiert sich ein zweites Molekül Sulfonpersäure unter Bildung des Cyclohexandiol(1,2)-cyclohexansulfonats:

$$C_6H_{11}—SO_2—O_2—H + C_6H_{10} = C_6H_{11}—SO_2—O—\langle \overset{H}{\underset{OH}{\rangle}} \qquad (15)$$

Dieser Reaktionsablauf könnte auch in zwei Stufen erfolgen, wenn die Sulfonpersäure unter Übergang in Sulfonsäure das Cyclohexen zunächst in Cyclohexenoxyd überführt,

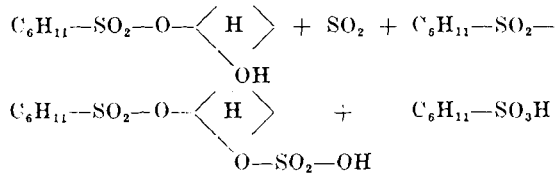
$$C_6H_{11}—SO_2—O_2—H + C_6H_{10} = C_6H_{11}—SO_3H + \langle \overset{O}{H} \rangle \qquad (16)$$

das ein Mol Cyclohexansulfosäure zum Diolester addiert:

$$\langle \overset{O}{H} \rangle + C_6H_{11}—SO_3H = \langle \overset{OH}{H} \rangle —O—SO_2—C_6H_{11} \qquad (17)$$

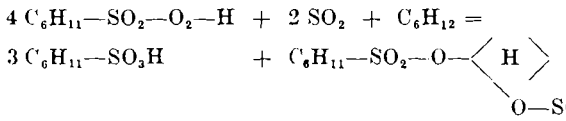
Das bei der Dehydrierung des Kohlenwasserstoffs nach Gleichung (14) gebildete Wasser verschwindet durch Umsetzung mit Sulfonpersäure und Schwefeldioxyd unter Bildung von Sulfonsäure und Schwefelsäure im Sinne der Gleichung (3).

Der nach Gleichung (15) gebildete Diolester wird durch Sulfonpersäure und Schwefeldioxyd in analoger Weise unter Bildung von Sulfonsäure zu seinem sauren Schwefelsäureester sulfiert, wie bei der Sulfoxydation von Cyclohexan in Gegenwart von Methanol in nicht spontaner Reaktion Sulfonsäure und Methylschwefelsäure entstehen (vgl. Gleichung 23):



(18)

An Stelle der Reaktionsteilnehmer Schwefeldioxyd und Sulfonpersäure kann man in den Gleichungen (3) und (18) auch das hypothetische, gemischte Anhydrid aus Sulfonpersäure und Schwefeldioxyd (4) einsetzen, wodurch diese Gleichungen bimolekular werden. Als Summengleichung zusammengefaßt stellen sich die Sekundärreaktionen folgendermaßen dar:



(19)

Unter gewissen Bedingungen der Sulfoxydation, nämlich in der Nähe jener Grenze der Schwefeldioxydkonzentration des Begasungsgemisches, unterhalb welcher der spontane Ablauf der Sulfoxydation aufhört (vgl. weiter unten), werden „Öle" erhalten, welche der von der zusammenfassenden Summengleichung (19) geforderten Zusammensetzung nahe entsprechen, was eine starke Stütze der dargelegten Auffassung des Umsetzungsablaufes darstellt.

Bei normalerweise höheren Schwefeldioxyd-Konzentrationen des Begasungsgemisches ist indes das Verhältnis im „Öl" anfallender Cyclohexansulfonsäure zu dem sauren Schwefelsäureester des Cyclohexandiol-cyclohexansulfonats und zu der freien Schwefelsäure innerhalb gewisser Grenzen größer als der Summengleichung (19) entspricht.

Eine Erklärung für die Bildung dieses Sulfonsäure-Überschusses läßt sich durch die Annahme einer als Nebenreaktion erfolgenden, reduktivoxydativen Umsetzung zwischen je einem Sulfonyl- und

einem Sulfonperoxyl-Radikal zu zwei Sulfonoxyl-Radikalen, entsprechend der Gleichung

$$C_6H_{11}—SO_2\bullet + C_6H_{11}—SO_2—O_2\bullet = 2\,C_6H_{11}—SO_2—O\bullet \qquad (20)$$

geben.

Die Bildung dieses Sulfonsäure-Überschusses könnte man auch deuten, wenn man dieser Erscheinung einen Primärvorgang zugrunde legt, den inzwischen F. S. Dainton und K. J. Ivin[10]) auffanden. Diese Autoren beobachteten, daß aliphatische Kohlenwasserstoffe mit Schwefeldioxyd bei gleichzeitiger UV-Bestrahlung mit einer Quantenausbeute kleiner als eins unter Bildung von Sulfinsäure reagieren:

$$RH + SO_2 = R—SO_2—H \qquad (21)$$

Da Peroxyverbindungen unter gewissen Voraussetzungen den gleichen Effekt wie UV-Strahlung bewirken, erscheint die Annahme verständlich, daß diese Reaktion auch unter bestimmten Bedingungen, beispielsweise bei höherem Schwefeldioxyd-Partialdruck und einer bestimmten Höhe des Sulfonpersäure-Spiegels in gewissem Umfange Raum ergreift. Die so gebildete Sulfinsäure würde dann durch Umsetzung mit Sulfonpersäure

$$C_6H_{11}—SO_2—H + C_6H_{11}—SO_2—O_2—H = 2\,C_6H_{11}—SO_3H \qquad (22)$$

den über der durch Gleichung (19) geforderten Zusammensetzung liegenden Überschuß von Cyclohexansulfonsäure liefern.

4. Sulfoxydation in Gegenwart anderer Reaktionsteilnehmer

Wasser: Sulfoxydiert man Cyclohexan in Gegenwart überschüssigen Wassers, so ist die Reaktion nur durch dauernde UV-Bestrahlung aufrechtzuerhalten. Als einzige Produkte entstehen Cyclohexansulfosäure und Schwefelsäure in äquimolekularen Mengen, wie K. Schimmelschmidt feststellte[11]).

Dieser Befund ist aus den gewonnenen Erkenntnissen ohne weiteres verständlich. Die primär in einer Kettenreaktion gebildete Sulfonpersäure wird durch Schwefeldioxyd in Gegenwart von Wasser, das indes den Ablauf der Kettenreaktion nach (6) (7) (8) selbst nicht zu stören scheint, sehr rasch zur Sulfonsäure reduziert. Wegen der offenbar sehr großen Geschwindigkeit dieser Reaktion kommt es zu keiner Anhäufung von Sulfonpersäure und damit auch nicht zu einer Zerfallsreaktion nach Gleichung (9) unter Neubildung

[10]) Transactions of the Faraday Soc. Vol. **46**, 374, 382 (1950).

[11]) Patentanmeldung F. 3734 IVd/120, vom 13. 1. 1943, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: K. Schimmelschmidt).

von Radikalen und auch nicht zu den geschilderten Sekundärreaktionen.

Zur Kontrolle wurde auch untersucht, in welchem Maße die Schwefelsäurebildung bei sonst gleichen Bedingungen aus Schwefeldioxyd und Sauerstoff in Wasser allein als Reaktionsmedium mit und ohne UV-Bestrahlung stattfindet. Dabei zeigte sich, daß die Menge der in reinem Wasser gebildeten Schwefelsäure nur einen Bruchteil derjenigen Menge erreicht, die in feuchtem Cyclohexan als Reaktionsmedium unter UV-Bestrahlung bei gleichzeitiger Bildung von Cyclohexansulfonsäure entsteht. UV-Bestrahlung steigert die in Wasser allein gebildete, also durch reine Autoxydation entstehende Schwefelsäuremenge nur wenig. Bei der Autoxydation von Schwefeldioxyd in feuchtem Cyclohexan entsteht bei völligem Ausschluß von Licht keine nachweisbare Menge von Sulfonsäure, ein Beweis dafür, daß die Sulfoxydation von Cyclohexan mit der Autoxydation von Schwefeldioxyd in keinem Zusammenhang steht.

Methanol. Auch in Gegenwart von Methanol ist die Sulfoxydation nur bei dauernder UV-Bestrahlung durchführbar. Dabei entsteht ein äquimolekulares Gemisch von Cyclohexansulfonsäure und Methylschwefelsäure im Sinne der Gleichung:[12])

$$C_6H_{11}—SO_2—O_2—H + SO_2 + CH_3OH = C_6H_{11}—SO_3H + CH_3HSO_4 \quad (23)$$

Eisessig[12]). Im Umsetzungsprodukt der Sulfoxydation von Cyclohexan in Gegenwart von Eisessig fand Verfasser 1940 eine Substanz, die er als das gemischte Anhydrid von Cyclohexansulfonpersäure und Essigsäure erkannte. Das bisher in der Literatur unbekannte Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd ist erheblich stabiler als die Sulfonpersäure und eignet sich ausgezeichnet als radikalbildendes Agens zur Auslösung von Kettenreaktionen, worüber in gesondertem Abschnitt berichtet wird. Die neue Verbindung ist im Gegensatz zur freien Sulfonpersäure gegen Schwefeldioxyd auch in Gegenwart von Wasser stabil.

Essigsäureanhydrid. Das vorerwähnte Peroxyd wird einfach und in guter Ausbeute durch Sulfoxydation von Cyclohexan in Gegenwart von Essigsäureanhydrid erhalten[13]). Die Bildung des gemischten Anhydrids kann man sich so vorstellen, daß die in erster Reaktionsphase auftretende Sulfonpersäure durch Essigsäureanhydrid acetyliert wird, ähnlich wie Peressigsäure durch Essigsäureanhydrid in Diacetylperoxyd übergeführt wird:

$$C_6H_{11}\ SO_2\ O_2\ H + (CH_3CO)_2O = C_6H_{11}\ SO_2\ O_2\ COCH_3 + CH_3COOH \quad (24)$$

[12]) DBP 840093, vom 20. 2. 1941, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: K. Schimmelschmidt, G. Cramer und R. Graf).

[13]) Patentanmeldung F 3908 IVd/12o, vom 9. 4. 1942, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: R. Graf und H. Gruschke).

Durch die Acetylierung wird die Sulfonpersäure gewissermaßen stabilisiert, so daß es unschwer gelingt, die Verbindung in reinem Zustande zu fassen.

Bei der Sulfoxydation des Cyclohexans in Gegenwart von Essigsäureanhydrid erscheint bei tieferen Reaktionstemperaturen (bis etwa 30°) das gemischte Peroxyd, bei höheren Temperaturen (über 50°) die Sulfonsäure als Hauptprodukt der Reaktion. Schwefelsäure tritt im letzteren Falle in freier oder in esterartig gebundener Form kaum in Erscheinung.

Thionylchlorid bringt die spontan verlaufende Sulfoxydation, dem Reaktionsgemisch in Mengen von etwa 1% zugesetzt, unter Verschwinden der Sulfonpersäure rasch zum Erliegen. Wie Thionylchlorid wirkt auch Chlorschwefel auf die Sulfoxydation reaktionsabbrechend. Im Gegensatz zu Thionylchlorid wirkt Sulfurylchlorid nicht reaktionsabbrechend. Die Sulfoxydation bei Zusatz von Sulfurylchlorid schreitet auch nach Abstellen des Schwefeldioxyd-Teilstromes, also bei reiner Sauerstoffbegasung unter gleichzeitiger Bildung von Chlorcyclohexan und Chlorwasserstoff weiter. Sulfurylchlorid verhält sich hier wie ein Gemisch von Schwefeldioxyd und Chlor, ein Verhalten, das Sulfurylchlorid bekanntlich auch in manchen anderen Fällen zeigt. Auch Phosphoroxychlorid wirkt nicht reaktionsabbrechend. Der Peroxydtiter nimmt höhere Werte als in Abwesenheit dieses Reagens an. Die Bildung einer gegen Wasser und Schwefeldioxyd beständigen Perverbindung von der Art, wie sie Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd darstellt, wurde indes nicht beobachtet. Wie Phosphoroxychlorid bewirkt zur laufenden Sulfoxydation von Cyclohexan zugesetztes Phosphortrichlorid zunächst eine Klärung des trüben zweiphasigen Reaktionsmediums. Im Gegensatz dazu ist der stationäre Gehalt an Perverbindungen nur gering. Trotzdem schreitet die Reaktion auch bei stärkerer Kühlung intensiv weiter. Aus der Cyclohexan-Phase wurde in beträchtlicher Menge eine Substanz isoliert, die als das bisher unbekannte Anhydrid der Cyclohexansulfonsäure erkannt wurde. Schwefelsäure tritt weder in freier noch in esterartig gebundener Form auf. Ein kleiner Zusatz von Phosphortrichlorid bringt die Sulfoxydation von reinem Cyclohexan, wenn auch nach einer längeren Induktionszeit, ohne die Maßnahmen, wie UV-Bestrahlung, Zugabe von Persäuren und dgl. in Gang. Im Verlaufe des Studiums des Reaktionssystems Cyclohexan-Phosphortrichlorid-Schwefeldioxyd-Sauerstoff fand man bei der Ausschaltung der Reaktionskomponente Schwefeldioxyd das damals noch unbekannte Verfahren zur Herstellung von Alkanphosphonsäure-dichloriden[14]). Zur Entscheidung der Frage, welcher der verschiedenen formulierbaren Wege für die Bildung von Sulfonsäureanhydrid maßgeblich ist, reichen die vorliegenden experimentellen Unterlagen nicht aus. - - Abgesehen von der Chlorwasserstoff-Entwicklung sind die Erscheinungen bei der Sulfoxydation von Cyclohexan bei Zusatz von Phosphorpentachlorid ähnlich wie mit Phosphoroxychlorid. Aus der Cyclohexan-Phase schied sich beim Aufgießen auf Eis eine kristalline Substanz aus, die sich als identisch mit dem vorerwähnten Anhydrid der Cyclohexansulfonsäure erwies.

Benzol und andere aromatische Verbindungen werden durch die Sulfonpersäure unter Dunkelfärbung des Sulfoxydations-Gemisches rasch und in nicht

[14]) Patentanmeldung J 73999, vom 4. 1. 1943, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning und Patentanmeldung F 6320, vom 1. 10. 1948, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: R. Graf); R. Graf, B. **85**, 9 (1952). Vgl. auch J. O. Clayton und W. L. Jensen, Am. Soc. **70**, 3880 (1948).

näher geklärter Weise verändert. Der spontane Reaktionsablauf der Sulfoxydation wird durch Verbindungen dieser Art gestört.

Pyridin bzw. sein Schwefeldioxydaddukt wirkt bei der Sulfoxydation von Cyclohexan im wesentlichen extrahierend. In geringem Umfange entsteht dabei eine Verbindung, vielleicht N-Pyridiniumsulfonsäure-anhydrid, die sich zu Glutaconaldehyd, nachgewiesen als salzsaures Dianilderivat, aufspalten ließ.

Olefine bringen die spontan laufende Sulfoxydation rasch zum Erliegen.

5. Durch Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd ausgelöste Kettenreaktionen

Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd läßt sich mit Vorteil als Radikale bildende Substanz zur Auslösung anderer Kettenreaktionen verwenden, weil das Temperaturgebiet, in welchem seine Zerfallsgeschwindigkeit geeignete Werte annimmt, in einem für solche Reaktionen sehr günstigen Bereich (30—70°) liegt. Es ist wesentlich labiler als beispielsweise Benzoylperoxyd, läßt sich aber bei geeigneter Aufbewahrung auch in größerer Menge vorrätig halten. Als Produkte seines thermischen Zerfalls in Cyclohexanlösung fand man Cyclohexansulfosäure, Essigsäure, daneben Cyclohexansulfonsäure-cyclohexylester, Kohlendioxyd und Methan. Der Zerfallsmechanismus dieses Peroxyds im R-H-Schema scheint jenem der von H. Gelissen und P. H. Hermans (l. c.) näher untersuchten Diacylperoxyde weitgehend zu gleichen. Es ist daher anzunehmen, daß der primäre Zerfall in Radikale im Sinne

$$C_6H_{11}—SO_2—O^{\bullet}{}_{\bullet}O—COCH_3 \rightarrow C_6H_{11}—SO_2—O\bullet + \bullet O—CO^{\bullet}\ \bullet CH_3 \quad (25)$$
$$\downarrow$$
$$CO_2 + \bullet CH_3$$

stattfindet. Die so gebildeten Radikale können nun, gegebenenfalls nach vorheriger Umsetzung mit R-H im Sinne der Gleichungen (10), (11) zu Alkyl-Radikalen R•, Kettenreaktionen verschiedener Art auslösen. Die Wirksamkeit des Peroxyds bei der Perchlorierung höherchlorierter aliphatischer Kohlenwasserstoffe ist sehr erheblich und wurde bei den Chlorierungsreaktionen: Chloroform zu Tetrachlorkohlenstoff, Tetrachloräthan zu Hexachloräthan und Heptachlorpropan zu Octachlorpropan näher untersucht.

Die Sulfochlorierung aliphatischer Kohlenwasserstoffe läßt sich bei Verwendung dieses Peroxyds einwandfrei als Dunkelreaktion durchführen[15]). Wegen der hohen Quantenausbeute dieser Reaktion sind schon kleinste Mengen der Substanz wirksam. Es lassen sich mittels dieses Peroxyds nicht nur gesättigte reine Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Hexadecan mit 0,02 Gew.% Peroxyd,

[15]) DBP 841147, vom 11. 10. 1949, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: R. Graf).

sondern bei Anwendung etwas größerer Mengen, etwa 0,03 bis 0,1 Gew.% Peroxyd, auch olefinhaltige Gemische höherer Kohlenwasserstoffe, wie z. B. das nach Fischer-Tropsch durch Hydrieren von Kohlenoxyd erhältliche Kogasin ebenso leicht wie bei der Lichtreaktion sulfochlorieren.

Veranlaßt durch eine Beobachtung von H. Gruschke*) bei der Sulfoxydation von Mepasin, leitete Verfasser durch eine Lösung von Acetyl-cyclohexansulfonylperoxyd in Cyclohexan bei 30—40° in Gegenwart von Wasser ein Gemisch von Schwefeldioxyd und Sauerstoff.

Dabei setzt lebhafte Sulfoxydation ein, die erst zum Erliegen kommt, wenn das Peroxyd durch Zerfall weitgehend verschwunden ist. Als Reaktionsprodukt entsteht ein etwa äquimolekulares Gemisch von Cyclohexansulfonsäure und Schwefelsäure. Diese Erscheinung hat man sich so vorzustellen, daß jedes durch Zerfall des Peroxyds gebildete Radikal eine Kettenreaktion im Sinne der Gleichungen (6) (7) (8) auslöst. Die in den einzelnen Cyclen dieser Kettenreaktion gebildete Sulfonpersäure reagiert sekundär in Gegenwart von Wasser mit Schwefeldioxyd unter Bildung von Sulfonsäure und Schwefelsäure nach Gleichung (3). Da nun jedes Peroxydmolekül bei seinem Zerfall zwei Radikale liefert und auf 1 Mol verbrauchtes Peroxyd 20—25 Mole der Sulfonsäure entstehen, kann man die Quantenausbeute der Sulfoxydation des Cyclohexans auf etwa 10—12 abschätzen. Dabei ist vorausgesetzt, daß dem reagierenden Gemisch zu jedem Zeitpunkt hinreichend Schwefeldioxyd und Sauerstoff dargeboten wird. Der Bedarf des Reaktionsgemisches an diesen beiden Komponenten ist bei höherer Reaktionstemperatur größer, da bei höherer Temperatur die Zerfallsgeschwindigkeit des Peroxyds und damit auch die stationäre Radikal-Konzentration größer sind.

In ähnlicher Weise wird auch die Sulfoxydation eines Gemisches höhermolekularer gesättigter Kohlenwasserstoffe, beispielsweise vom Siedebereich 240—320°, wie es durch Hydrierung von Kogasin hergestellt wurde (Mepasin), in Gegenwart von Wasser durch

*) Aus dieser Beobachtung entwickelte sich ein in zwei Reaktionsstufen geführtes Sulfoxydationsverfahren. Dabei wird in einer ersten wasserfrei geführten Reaktionsstufe durch Begasen von Mepasin in Gegenwart von Essigsäureanhydrid bei etwa 35—40° in autokatalytischer Reaktion, wie bewiesen werden konnte, vornehmlich das Acetyl-alkan-sulfonyl-peroxyd gebildet, das in einer zweiten Reaktionsstufe in kontinuierlichem Verfahren bei höherer Temperatur in Gegenwart von Wasser Sulfoxydation auslöst.

Patentanmeldung F 3876 IVd/12o, vom 4. 12. 1942, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: H. Gruschke).

Ein zweites, in beiden Reaktionsstufen wasserfrei geführtes Verfahren beinhaltet die Patentanmeldung F 3880 IVd/12o, vom 2. 3. 1943, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: R. Graf und H. Gruschke).

Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd ausgelöst[16]). In diesem Falle erhält man auf 1 Mol zerfallenden Peroxyds etwa 7 Mole Sulfonsäure der angewandten höhermolekularen Kohlenwasserstoffe.

Auch die von M. Kharasch beschriebene Carboxylierung von Cyclohexan mittels Oxalylchlorid bei UV-Bestrahlung oder in Gegenwart von Peroxyden[17]) ließ sich seinerzeit mittels Acetylcyclohexansulfonylperoxyd durchführen. Bei Anwendung von Oxaläthylesterchlorid betrug das molare Verhältnis von angewandtem Peroxyd zu erhaltener Hexahydrobenzoesäure sogar 1:5. Die Ausbeute an Carbonsäure bei Anwendung von Phosgen an Stelle von Oxalylchlorid war demgegenüber gering. Infolge der geringen Quantenausbeute kommt ein solches Verfahren technisch nicht in Betracht, besonders wenn man berücksichtigt, daß die Verhältnisse beim Cyclohexan optimal sind und bei den technisch mehr interessierenden Kohlenwasserstoffgemischen wesentlich ungünstiger liegen.

Interessant war auch die Beobachtung, daß gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffe in Gegenwart von Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd mit Chlorcyan leicht unter Bildung von Nitrilen zur Reaktion gebracht werden können[18]).

$$R{-}H + Cl{-}CN = R{-}CN + HCl$$

Doch ist die Quantenausbeute der Reaktion in Anwesenheit oder in Abwesenheit von Wasser nur im Falle des Cyclohexans und geradkettiger, unverzweigter Kohlenwasserstoffe, wie z. B. im Falle des n-Heptans größer als eins.

6. Schlußbemerkung

Der unter physiologischen Temperaturverhältnissen ablaufende autokatalytische Vermehrungsmechanismus der Sulfonpersäure regt zu einem Vergleich mit dem biologischen Grundphänomen der Vermehrungsfähigkeit an. Ähnlich wie beispielsweise das einzelne Virusmolekül die Fähigkeit besitzt, in einem autokatalytischen Vorgang seine Eigengestalt, ausgedrückt durch seine chemische Konstitution, zu reproduzieren, so können die in mehrgliedrigen Radikal-Kettenreaktions-Folgen entstehenden Sulfonpersäure-Moleküle jedes für sich, bei nur beschränkter mittlerer Lebensdauer des Einzelmoleküls, durch Zerfall in Radikale neue gleiche Reaktionsfolgen auslösen und sich so vielfältig reproduzieren.

Cyclohexan, Schwefeldioxyd und Sauerstoff erscheinen als die Substrate, Cyclohexansulfosäure, Schwefelsäure und der saure Schwefelsäureester des Cyclohexandiol-cyclohexansulfonats als

[16]) Patentanmeldung F 3804 IVd/12o, vom 23. 3. 1943, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: R. Graf).

[17]) M. S. Kharasch und H. C. Brown, Am. Soc. **62**, 454 (1940); **64**, 329 (1942).

[18]) DBP 848947, vom 22. 8. 1944, der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning (Erfinder: R. Graf).

Stoffwechselprodukte dieses „biologischen Geschehens" auf niederster Ebene. Die Stoffe Cyclohexan, Schwefeldioxyd und Sauerstoff sind solange „tote Materie", bis durch einen äußeren Anstoß ein erstes Sulfonpersäuremolekül entstanden ist, welches das Reaktionsgeschehen einleitet, das sich, solange die Substratkomponenten gegeben sind und die „Vegetationsgrenzen" der Reaktion nicht überschritten werden, in endloser Folge fortsetzt.

Beschreibung der Versuche

Normalversuch der Sulfoxydation von Cyclohexan

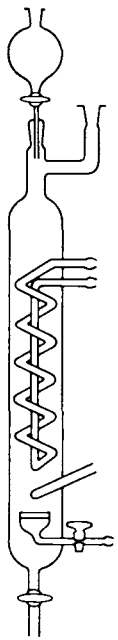


Fig. 1. Begasungsapparatur nach K. Schimmelschmidt

In einer Begasungsapparatur (Fig. 1)*) von 300 ccm Fassungsvermögen werden 250 ccm reines Cyclohexan**) mit einem Gasgemisch entsprechend 15 l SO_2/h und 7,5 l O_2/h begast. Zur Ingangsetzung der Reaktion bestrahlt man mit einem Quarzbrenner***), bis sich das Cyclohexan kräftig zu trüben beginnt. Das ist, die Verwendung von reinem Cyclohexan vorausgesetzt, nach etwa 10—15 Minuten der Fall, gegebenenfalls rascher, wenn sich das Cyclohexan durch die Einstrahlung des Quarzbrenners auf etwa 30—40° (bei abgeschalteter Kühlung) erwärmt hatte. Das Einsetzen der Reaktion ist auch dadurch kenntlich, daß der Gasstrom, welcher nach Sättigung des Cyclohexans mit Schwefeldioxyd die Flüssigkeit durchperlt, dann in stärkerem Maße von der reagierenden Mischung aufgenommen wird. (Durch entsprechende Schichthöhe sowie Regelung der Gasmenge und Gaszusammensetzung läßt sich erreichen, daß der Begasungsstrom restlos absorbiert wird.) Die UV-Strahlungsquelle kann nun abgeschaltet werden. In dem unter der Gaseinleitungsfritte befindlichen Raum sammelt sich eine spezifisch schwerere, bei Anwendung reinen Cyclohexans klare, farblose bis schwach gelbliche ölige Schicht an, die von Zeit zu Zeit abgezogen wird.

Beschränkt man die Ableitung der Reaktionswärme lediglich auf die Wärmeabfuhr durch die umgebende Luft des Raumes (20°), so stellt sich bei der angegebenen Größe des Reaktionsgefäßes und obigen Begasungsverhältnissen eine Reaktionstemperatur von etwa 55° ein. Unter den angegebenen Verhältnissen fallen pro Stunde etwa 65 g „Öl" an.

Sorgt man für laufenden Ersatz des verbrauchten Kohlenwasserstoffs und Konstanz der Begasungsverhältnisse, so läßt sich die Reaktion unbeschränkt weiterführen. Auch wenn man die Reaktion durch Abschaltung der Begasung während vieler Stunden unterbricht, kommt die Reaktion bei erneuter Begasung, ohne daß dafür neuerliche UV-Bestrahlung erforderlich wäre, bald wieder in Gang.

*) Diese Apparaturen waren aus Jenaer Normalglas angefertigt und faßten 250—500 ccm; es wurden indes auch Apparate der gleichen Aufbauprinzipien aus Uviolglas und Quarz verwendet.

**) Die Befreiung von Aromaten und Olefinen erfolgte mittels 5—10 Gew. % 20-proc. Oleums bei 40—60°.

***) Es wurden meist Hanauer Quarzbrenner der Type S 500 verwendet.

Die Sulfoxydation bleibt aus, wenn man Cyclohexan selbst viele Tage lang ununterbrochen in der angegebenen Weise bei Raumtemperatur mit Schwefeldioxyd-Sauerstoff begast. Man kann jedoch ein Anspringen der Reaktion beim Cyclohexan auch in völliger Dunkelheit dadurch erreichen, daß man den Kohlenwasserstoff in der angegebenen Apparatur durch Hindurchleiten von heißem Wasser oder Dampf durch die Kühlerschlange auf etwa 70° erwärmt und die Temperatur dann mit einer Geschwindigkeit von etwa 1° pro Minute abfallen läßt. Falls der Kohlenwasserstoff hinreichend rein war, setzt die Sulfoxydation unterhalb von 60° bald ein.

Das anfallende „Öl" besteht im wesentlichen aus Cyclohexansulfonsäure, Schwefelsäure und dem sauren Schwefelsäureester des Cyclohexandiol(1,2)-mono-cyclohexansulfonats. Daneben enthält das „Öl" eine gewisse Menge Schwefeldioxyd und Cyclohexan gelöst. Je nach den Reaktionsbedingungen enthält das „Öl" noch wechselnde Mengen von Perverbindungen. Zur Analyse wurde eine gewogene größere Probe des „Öles" i. V. entgast und so der Entgasungsverlust (Schwefeldioxyd + Cyclohexan) bestimmt. Eine gewogene entgaste Teilprobe wurde in kaltem Wasser gelöst und die Lösung auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt. In aliquoten Teilen dieser Lösung wurden der Laugeverbrauch (a ccm) und die freie Schwefelsäure (b ccm) nach vorheriger Fällung als Benzidinsulfat titrimetrisch ermittelt. Andere aliquote Teile der Lösung wurden am Dampfbade eingeengt, bis sich der Rückstand dunkel färbte, der Rückstand nochmals in einigen ccm Wasser aufgenommen und nochmals in gleicher Weise eingeengt. Der einbasische saure Schwefelsäureester zerfällt dabei durch Hydrolyse in Schwefelsäure und Cyclohexansulfosäure, die zusammen drei Äquivalente Lauge verbrauchen. Die Cyclohexandiol-Komponente verflüchtigt sich dabei zum Teil als Cyclopentylformaldehyd, teils entstehen daraus dunkle, flockige, wasserunlösliche Verharzungsprodukte. In den hydrolysierten Proben werden gleichfalls Gesamtlaugeverbrauch (c ccm) und Schwefelsäure (d ccm) bestimmt. Aus den drei Zahlenwerten a, b und c lassen sich sinngemäß die Anteile der drei sauren Komponenten errechnen. d wurde zur Kontrolle stets mitbestimmt. Es sollte dann c—a gleich d—b sein. Es ergaben sich allerdings stets gewisse kleine Differenzen, welche durch die bei der Hydrolyse beim Einengen der Proben am Dampfbade in geringem Umfange erfolgenden Zersetzungserscheinungen zu erklären sind. Die sehr einfache Methode genügte indes, die Zusammensetzung der erhaltenen Öle den Anforderungen entsprechend genau zu ermitteln. Umgerechnet auf 100 g des entgasten Öles (bei etwa 11% Entgasungsverlust) ergaben sich beispielsweise im Falle des obig erhaltenen Öles folgende Titrationswerte:

Laugeverbrauch in ccm n-NaOH pro 100 g „Öl" entgast

Vor der Hydrolyse		Nach der Hydrolyse	
Gesamtverbrauch	Verbr. f. H_2SO_4	Gesamtverbrauch	Verbr. f. H_2SO_4
a) 647,5	b) 135,0	c) 762,0	d) 252,5

c — a = 114,5 ist etwa gleich d — b = 117,5

Freie Schwefelsäure: b. 0,049 = 6,6% H_2SO_4

Estersäure: $\frac{c-a}{2} \cdot 0{,}342 =$ 19,6% $C_{12}H_{22}O_7S_2$

Sulfosäure: $\left(a - b - \frac{c-a}{2}\right) \cdot 0{,}164 =$ 74,7% $C_6H_{12}O_3S$

Der Gehalt an freier Schwefelsäure und als Estersäure gebundener Schwefelsäure entsprach in allen Fällen etwa dem Verhältnis 1:1, wie es nach der Gleichung (19) gefordert wird. Für ein Reaktionsprodukt, das der zusammengefaßten

Reaktionsgleichung (19) entspricht, errechnet man indes die Zusammensetzung: 10,5% Schwefelsäure, 36,7% Estersäure und 52,8% Sulfosäure. Aus dem Überschuß an freier Sulfosäure über das Verhältnis, wie es nach Gleichung (19) gefordert wird, kann man den Anteil der ausschließlich Sulfosäure liefernden Nebenreaktion nach Gleichung (20) bzw. (21) erkennen. Diese Reaktion kann unter geeigneten Umständen beim Cyclohexan über die Hälfte des Kohlenwasserstoffumsatzes umfassen.

Tab. 1

Sulfoxydation von Cyclohexan unter extremeren Bedingungen (300 ccm-Apparatur)

Rk. Temp.	g „Öl"/h	Gasgemisch		Zusammensetzung des „Öles"		
		l SO_2/h	l O_2/h	H_2SO_4	Sulfos.	Estersäure
21°	45	15	7,5	4,0	81,6	13,8
30°	40	15	4,5	5,1	76,6	16,8
20°	10	50	2	5,6	74,5	16,9
20°*)	0,4	12,5	25	11,0	57,0	31,0
20°**)	1,5	5	20	9,9	58,0	29,3

*) Grenze der spontanen Sulfoxydation.
**) Bei dauernder UV-Bestrahlung.

Die gegenüber der Bildung von Estersäure etwas erhöhte Bildung von freier Schwefelsäure in den beiden letzten Beispielen ist bei dem geringeren Anfall an Reaktionsprodukt, der offenbar durch dauerndes Abreißen der Reaktionsketten bedingt ist, wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die ebenfalls zur Bildung von Wasser führende Teilreaktion nach Gleichung (11), die als radikalbildende Reaktion im normalen Reaktionsgeschehen umsatzmäßig zurücktritt, verhältnismäßig stärker in Erscheinung tritt; das gebildete Wasser reagiert dann nach Gleichung (3) weiter unter Bildung äquimolarer Teile von Sulfosäure und Schwefelsäure.

Es bedürfte noch umfangreicher Arbeiten, um völlige Klarheit in das recht verwickelte Reaktionsgeschehen zu bringen. Dazu wären Versuche nötig, welche die stationäre Konzentration aller Reaktionsteilnehmer auch bei höheren Drucken zu messen gestatten, was experimentell nicht ganz leicht auszuführen ist.

Da die Herstellung von Cyclohexansulfosäure selbst bisher kein technisches Interesse erlangte, und die Versuche allein in der Absicht ausgeführt wurden, allgemeine Erfahrungen für das technisch stärker interessierende Gebiet der Sulfoxydation höherer Kohlenwasserstoffe zu gewinnen, wurde von einem noch höheren Aufwand an experimenteller Arbeit in dieser Richtung abgesehen.

Abhängigkeit des Verlaufs der Sulfoxydation von Temperatur und Gaszusammensetzung

Die „Öl"-Ausbeute hält sich bei gleichbleibenden Begasungsbedingungen (SO_2/O_2 etwa 2:1) zwischen 20° und 50° in ungefähr gleicher Höhe, unterhalb 20° sinkt sie dagegen in stärkerem Maße ab (vgl. Fig. 2). Die Sekundärreaktionen treten bei tieferer Reaktionstemperatur hinter der gleichfalls, jedoch in geringerem Maße

absinkenden Vermehrungsgeschwindigkeit der Sulfonpersäure wegen der unterschiedlichen Temperaturkoeffizienten der maßgeblichen Teilreaktionen zurück. Bei tieferen Temperaturen und maximalem Gasdurchsatz, d. h. einem Gasdurchsatz, der von einer gegebenen reagierenden Flüssigkeitssäule eben noch weitgehend aufgenommen wird, neigt das zunächst farblos anfallende „Öl" wegen seines hohen Gehaltes an Sulfonpersäure zu heftigen, plötzlichen Zersetzungserscheinungen. Mit steigender Temperatur wächst zwar die Vermehrungsgeschwindigkeit der Sulfonpersäure weiter, in stärkerem Maße greift dagegen bei gleichzeitig absinkendem stationären Sulfonpersäure-Spiegel infolge erhöhter Zerfallsgeschwindigkeit der Sulfonpersäure die Geschwindigkeit der Sekundärreaktionen Platz, so daß sich die „Öl"-Ausbeute innerhalb eines gewissen breiteren Temperaturbereiches in annähernd gleicher Höhe hält. Das bei höherer Temperatur anfallende, Sulfonpersäure-arme „Öl" färbt sich beim Aufbewahren erst innerhalb einiger Tage dunkler braun. Diese Erscheinung ist wahrscheinlich einer langsamen Zersetzung und Verharzung des Schwefelsäureesters des Cyclohexandiol-cyclohexansulfonats zuzuschreiben. Hält man die Reaktionstemperatur durch äußere Mittel, beispielsweise mittels Durchfluß temperierten Wassers durch die Kühlerschlange der Begasungsapparatur hoch, so sinkt die „Öl"-Ausbeute etwa um 60° rapide ab und erreicht bei 65—67° schließlich einen Nullwert. Die Geschwindigkeit der Sulfonpersäure verzehrenden Sekundärreaktionen überflügelt dann die Vermehrungsgeschwindigkeit der Sulfonpersäure in so starkem Maße, daß es schließlich zum Reaktionsabbruch kommt. Bei diesen Erscheinungen ist auch noch die Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit des Schwefeldioxyds im Reaktionsmedium in Betracht zu ziehen, das bei tiefen Temperaturen phasentrennend bzw. extrahierend wirkt. Anders sind die Erscheinungen bei der Sulfoxydation von Cyclohexan in Gegenwart von Essigsäureanhydrid. Wegen der höheren Temperaturbeständigkeit der acetylierten Sulfonpersäure steigt die Umsatzgeschwindigkeit stetig bis zum Siedepunkt des Cyclohexans.

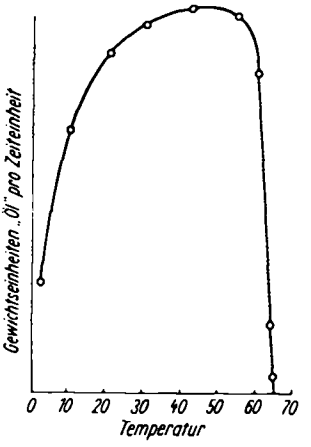


Fig. 2.
Sulfoxydation von Cyclohexan. Temperaturabhängigkeit der „Öl"-Ausbeute bei gleichbleibender Begasungsintensität. 70 % SO_2, 30 % O_2.

Führt man die Sulfoxydation des Cyclohexans mit einem Schwefeldioxyd-Sauerstoff-Gemisch 2:1 und mit einem Gasdurchsatz von

solcher Intensität durch, daß dieses Gemisch etwa voll umgesetzt wird, so stellt sich, sofern man die Ableitung der Reaktionswärme nur auf die äußere Kühlung durch die umgebende Luft von Raumtemperatur beschränkt, eine konstante Reaktionstemperatur ein, die bei etwa 55—58° liegt. Diese Temperatur stellt also etwa die Grenze dar, bei welcher die Geschwindigkeiten der Sulfonsäurevermehrung und der Sekundärreaktionen noch in ein commensurables Verhältnis kommen. Der Gesamtumsatz ist in diesem Grenzgebiet von einer gewissen optimalen Intensität der Wärmeabfuhr abhängig. Die Sulfoxydation müßte bei idealer Wärmeisolierung zum Erliegen kommen.

Veränderte man die Zusammensetzung des Schwefeldioxyd-Sauerstoff-Gemisches in dem Sinne, daß man die Sauerstoffkonzentration erhöhte und so die molare Zusammensetzung SO_2/O_2 etwas unterhalb des Verhältnisses 2:1 hielt, so traten innerhalb eines verhältnismäßig engen Bereiches der Gaszusammensetzung reproduzierbare, regelmäßige periodische Schwankungen der Reaktionstemperatur und der „Öl"-Ausbeute auf, eine Erscheinung, die auch im Hinblick auf die inzwischen bekannt gewordenen Arbeiten von K. F. Bonhoeffer[19]) über periodische Reaktionen mitteilenswert sein mag. Nach Bonhoeffer begünstigt das Vorliegen autokatalytischer Prozesse aus theoretischen Gründen die Möglichkeit des Entstehens periodischer Reaktionen wesentlich.

Die beobachteten periodischen Schwankungen beschränkten sich auf das Gebiet der Zusammensetzung eines SO_2O_2-Gemisches entsprechend einem Gehalte von etwa 55—62 Vol.% Schwefeldioxyd. Die Zeitperioden bewegten sich zwischen etwa 20 Minuten und 2 Stunden, die Temperaturdifferenzen zwischen wenigen bis zu etwa 35 Graden. Die „Öl"-Ausbeute-Schwankungen verhielten sich in den Extremwerten etwa wie 1:50. Die Zeitperioden waren um so länger, die Temperatur- und „Öl"-Ausbeute-Schwankungen um so hervorstechender, je weiter innerhalb der genannten Grenzen bei konstantem Gesamt-Gasdurchsatz der Gehalt des Gemisches an Schwefeldioxyd herabgesetzt war (vgl. dazu die Fig. 3 und 4).

Die beschriebenen Reaktionsschwankungen sind aus den Erkenntnissen über den Reaktionsmechanismus der Sulfoxydation, die umgekehrt durch diese Beobachtungen eine weitere Stützung erfahren, durch den autokatalytischen Charakter der Sulfonpersäure-Vermehrungsreaktion, durch den unterschiedlichen Schwefeldioxyd-Sauerstoff-Verbrauch und durch die unterschiedlichen Temperaturkoeffizienten der Primär- und Sekundärvorgänge zu verstehen.

[19]) Ztschr. f. Elektrochem. **52**, 24, 29, 60, 67, 149 (1948).

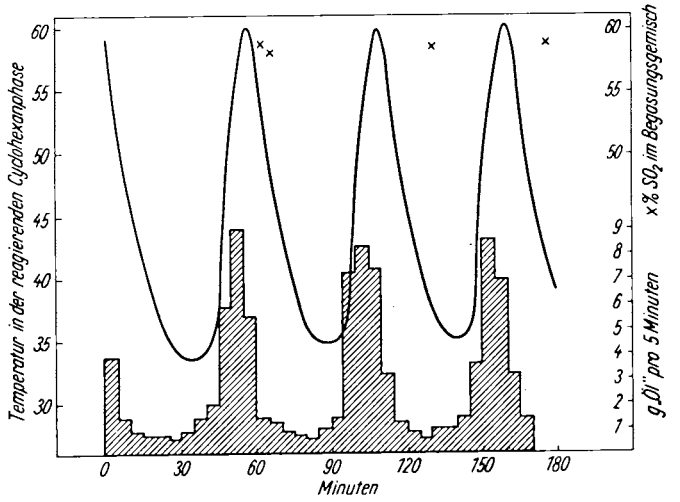


Fig. 3.

Temperatur- und „Öl"-Ausbeuteschwankungen bei 58—59% SO_2. 350 ccm-Apparatur, ohne Wasserkühlung.

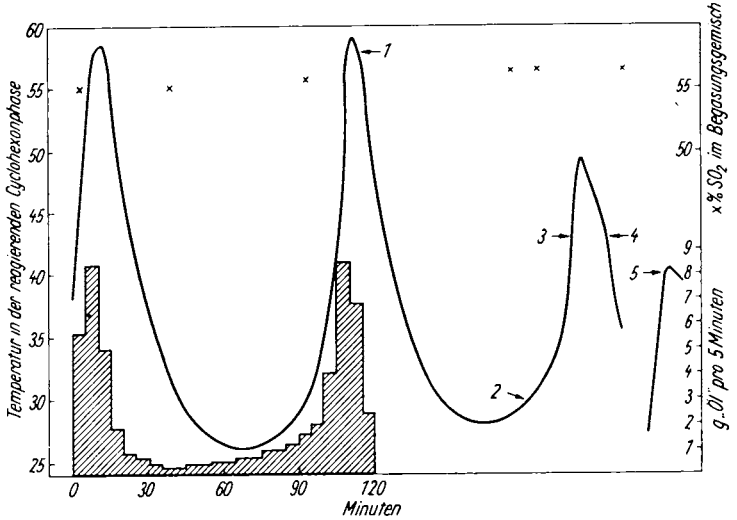


Fig. 4.

Punkt 1) 10 ccm Cyclohexanphase entgast verbr. 3,0 ccm n/10-$Na_2S_2O_3$.
Punkt 2) 10 ccm Cyclohexanphase entgast verbr. 0,4 ccm n/10-$Na_2S_2O_3$.
Punkt 3) SO_2- und O_2-Strom abgeschaltet.
Punkt 4) SO_2- und O_2-Strom wieder angestellt.
Punkt 5) Blindversuch, Thermometergang in geheiztem Cyclohexan. Beim Zeitpunkt 5) Heizung abgestellt.

Bei Erreichen des Temperatur-Tiefpunkts einer Reaktionsperiode und im Gebiete des langsamen Wiederanstiegs der Temperatur herrscht die Sulfonpersäure-Vermehrungsreaktion, welche Schwefeldioxyd und Sauerstoff im Molverhältnis 1:1 verbraucht (vgl. Fig. 4, Punkt 2), vor. Der Sulfonpersäure-Spiegel der Kohlenwasserstoff-Phase steigt an und das in mäßiger Menge anfallende „Öl" neigt wegen des hohen Gehaltes an Sulfonpersäure zu heftigen Zersetzungserscheinungen. Die Temperatur des Reaktionsgemisches erreicht in steigendem Maße höhere Werte durch die nach Erreichen eines Maximalwertes der Sulfonpersäure-Konzentration in stärkerem Maße platzgreifenden Sekundärreaktionen. Damit trübt sich das beim Temperaturtiefpunkt nur schwach opale Reaktionsmedium in steigendem Maße und scheidet wachsende Mengen von „Öl" ab, das nach Überschreiten von etwa 40° wieder stabil und hell bleibt. Die Temperaturspitze von etwa 60° wird rasch erreicht, die Sulfonpersäure und Schwefeldioxyd verbrauchenden Sekundärreaktionen Gleichung (19) kommen auch wegen Schwefeldioxydmangel zum Erliegen, und die Temperatur sinkt, ohne am Maximum zu verweilen, fast ebenso rasch wieder ab (vgl. Fig. 4, Punkt 1). Die Menge des anfallenden „Öles", das eine gewisse Zeit braucht, um sich aus dem mit Gas durchperlten Reaktionsmedium zu sammeln, nimmt wieder ab, und jene kleine Konzentration von Sulfonpersäure, welche das Temperaturmaximum „überlebte", bildet den Ausgangspunkt, um zunächst im Mechanismus der Vermehrungsreaktion das geschilderte Spiel zu wiederholen.

Daß die Temperatursteigerung im Gebiete des Temperaturanstieges einer Reaktionsperiode vornehmlich von den aus dem hochgestapelten Sulfonpersäure-Spiegel und aus dem gelösten Schwefeldioxyd „zehrenden" Sekundärreaktionen herrührt, läßt sich dadurch zeigen, daß dieser Temperaturanstieg bei plötzlicher Unterbrechung der Gaszufuhr noch einige Minuten lang über eine längere Reihe von Graden bis zu einem gewissen Hochpunkt erfolgt (vgl. Fig. 4, Punkt 3). Die Anzeigeträgheit des verwendeten Thermometers war im Verhältnis dazu unter sonst gleichen Bedingungen unbedeutend (vgl. Fig. 4, Punkt 5).

Allein schon aus Mangel an Sauerstoff, der in Cyclohexan praktisch unlöslich ist, muß die Vermehrungsreaktion der Sulfonpersäure bei Unterbrechung der Gaszufuhr augenblicklich zum Stillstand kommen.

Schaltet man den Gasstrom nach erreichtem Hochpunkt wieder ein, so erfolgt zunächst ein weiteres beschleunigtes Absinken der Temperatur (vgl. Fig. 4, Punkt 4), da nach Unterbrechung der Gaszufuhr der vorher gestapelte Vorrat an Sulfonpersäure durch die Sekundärreaktionen weitgehend verzehrt worden war.

Bei einem Gehalt des Begasungsgemisches unter 50% SO_2 treten die beschriebenen periodischen Reaktionsschwankungen nicht mehr in Erscheinung. Die Reaktionstemperatur liegt dann nur wenig über der Raumtemperatur, und der „Öl"-Anfall ist gering. Bei einem geringeren Gehalt des Gasgemisches als 30% SO_2 bricht die spontan verlaufende Sulfoxydation von Cyclohexan überhaupt ab und ist, wenn man die Begasung so längere Zeit weiterführte, auch nach Wiedererhöhung der Schwefeldioxyd-Konzentration ohne vorherigen Wiederanstoß nicht in Gang zu bringen.

Hält man die SO_2-Konzentration im Begasungsgemisch auf Werten von etwa 60 Vol.% und darüber, so nimmt die Sulfoxydation den üblicherweise beobachtbaren spontanen Verlauf. Die Reaktionstemperatur ist dann gegeben durch Begasungsintensität und Wärmeabfuhr. Bei einer SO_2-Konzentration über 70 Vol.% ist die „Öl"-Ausbeute bei 20—50° etwa direkt proportional dem Sauerstoffpartialdruck.

Nachweis der Cyclohexan-sulfonpersäure

Reines, trockenes Cyclohexan wurde wie im „Normalversuch" unter UV-Bestrahlung bei 20° sulfoxydiert. Nachdem die Reaktion angesprungen war, schaltete man die UV-Strahlungsquelle ab und unterbrach den Schwefeldioxyd- und Sauerstoffstrom. Durch die Cyclohexanschicht wurde nun etwa zwei Stunden lang ein kräftiger, sorgfältig getrockneter Stickstoffstrom geleitet. Das Abgas war dann frei von Schwefeldioxyd. Die Cyclohexan-Phase setzte aus angesäuerter Kaliumjodidlösung Jod in Freiheit. Nach Abtrennen von einer kleinen restlichen „Öl"-menge leitete man kurze Zeit einen angefeuchteten Luftstrom durch 200 ccm der Cyclohexan-Lösung. Dabei schied sich ein feinkristalliner Niederschlag von Cyclohexansulfonsäure-hydrat (etwa 1 g) aus, der fast frei von Perverbindungen war. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlages wurde die klare Cyclohexan-Schicht einige Male mit Wasser ausgeschüttelt. Sie war dann praktisch frei von Per-Verbindungen. Die auf 100 ccm aufgefüllte wäßrige Lösung zeigte bei der unverzüglichen Bestimmung folgende Titrationswerte, die der Bedeutung der Sache wegen im einzelnen hier angeführt seien:

20 ccm verbrauchten 4,75 ccm n/10-NaOH (Phenolphthalein). Nach Abdunsten der Lösung hinterblieben 0,093 g cyclohexansulfosaures Natrium, identifiziert als schwererlösliches Bariumsalz.

20 ccm verbrauchten nach dem Ansäuern mit 10 ccm n/10-Salzsäure und Zusatz von neutralem Kaliumjodid 7,3 ccm n/10-$Na_2S_2O_3$. Die Lösung war nach Zusatz von 7,3 ccm n/10-NaOH Phenolphthalein-neutral. 10 ccm der Lösung mit 10 ccm n/10-HCl und Kaliumjodid versetzt verbrauchten 3,6 ccm n/10-$Na_2S_2O_3$. Lösung war nach Zusatz von 9,45 ccm n/10-NaOH wieder neutral.

In 20 ccm der Lösung wurde kurz Schwefeldioxyd eingeleitet und sogleich durch Auskochen i. V. sorgfältig entgast. Die Lösung verbrauchte dann 12 ccm n/10-NaOH; die Lösung enthielt Schwefelsäure (Benzidinfällung) entsprechend 7,75 ccm n/10-NaOH.

Die Lösung zeigt nicht die Überchromsäure-Reaktion, wohl aber, wenn man sie kurze Zeit erwärmt hatte. Die Lösung oxydiert Jod zu Jodsäure.

Die Zahlenwerte und die beschriebenen Erscheinungen sind verständlich, wenn man annimmt, daß in der vorgelegenen wäßrigen Lösung, entsprechend den

200 ccm angewandter Cyclohexanlösung 0,3 g Cyclohexan-sulfonpersäure und daneben 0,1 g Cyclohexansulfonsäure, die vielleicht erst während der Aufarbeitung durch Zerfall eines Teiles der Sulfonpersäure entstanden, vorlagen.

Das anfallende Öl enthält stets Perverbindungen, die, nachdem man Proben i. V. vom gelösten Schwefeldioxyd befreite, aus Kaliumjodidlösung Jod in Freiheit setzten, und zwar in stärkerem Maß dann, wenn die Reaktionstemperatur niedrig gehalten wurde. Kühlt man intensiver, so nimmt die „Öl"-Ausbeute unterhalb 20° rapide ab. Das farblos anfallende „Öl" enthält dann die leicht zersetzliche Sulfonpersäure in solcher Konzentration, daß es nach seiner Ansammlung in dem unterhalb der Gaseinleitungsfritte gelegenen Raum zu heftigen, plötzlichen Zersetzungserscheinungen kommt, die zu starker lokaler Wärmeentwicklung und Dunkelfärbung des Reaktionsproduktes führen. Durch rasche Entnahme kleiner „Öl"-Proben gelang es, den Gehalt an Sulfonpersäure annähernd zu bestimmen.

0,384 g einer bei 10° angefallenen Probe setzten nach dem Entgasen i. V. aus Kaliumjodidlösung Jod in Freiheit entsprechend 3,0 ccm n/10-$Na_2S_2O_3$. Umgerechnet auf Sulfonpersäure entspricht das einem Gehalt von 7% an dieser Verbindung.

Bei tieferen Reaktionstemperaturen ist der Gehalt an Perverbindung sicherlich noch größer, doch gelang es dann nicht mehr eine Analyse auszuführen, da sich solche „Öle" in kürzester Zeit spontan zersetzten.

Bei höheren Reaktionstemperaturen (40° und darüber) entspricht der Gehalt an Perverbindung nur noch einem Verbrauch weniger Zehntel ccm n/10-$Na_2S_3O_3$ pro 1 g „Öl".

In dem anfallenden „Öl" sind indes auch kleinere Mengen von Perverbindungen enthalten, die im Gegensatz zur freien Sulfonpersäure durch Schwefeldioxyd in wäßriger Lösung nicht reduziert werden. Entgast man beispielsweise eine überschüssiges Schwefeldioxyd enthaltende Lösung des „Öles" in Eiswasser i. V., so setzt die vom Schwefeldioxyd befreite Lösung auf Zusatz von Kaliumjodid im allgemeinen deutlich Jod in Freiheit. Vielleicht handelt es sich um kleine Mengen einer Verbindung $C_6H_{11} \cdot SO_2 \cdot O_2 \cdot SO_2 \cdot OH$, die als das gemischte Anhydrid der Sulfonpersäure und Schwefelsäure aufzufassen ist.

Sulfoxydation von Cyclohexan in Gegenwart von Jod

250 ccm einer wasserfreien Lösung von Jod in Cyclohexan, entsprechend 120 ccm n/10-J_2-Lösung, wurden wie im „Normalversuch" mit einem Gemisch aus 10 l SO_2/h und 4 l O_2/h unter UV-Bestrahlung etwa 25 Min. lang sulfoxydiert. Dabei schied sich aus der violetten Lösung ein flockiger, weißer Niederschlag ab, der in einem Vorversuch als Jodpentoxyd erkannt worden war. Das Reaktionsgemisch wurde dann i. V. entgast, bis es frei von Schwefeldioxyd war. Durch Ausschütteln wurden dann Jodpentoxyd und die anderen sauren Produkte in Wasser aufgenommen und die Lösung auf ein gemessenes Volumen aufgefüllt. In der erhaltenen Lösung wurde der Gehalt an Jodsäure (jodometrisch), an Schwefelsäure (Benzidinmethode) und an Sulfosäure (Differenzbestimmung aus dem Gesamtsäuretiter und präparativ-analytische Bestimmung als Bariumcyclohexylsulfonat) ermittelt. In mM ausgedrückt ergab sich:

Jodsäure 16,6, Schwefelsäure 1,2, Cyclohexansulfosäure 43,1.

Es wurden also auf 1 Mol Jodsäure wenig mehr als 2,5 Mole Cyclohexansulfonsäure gefunden, d. h. auf ein Mol Jodpentoxyd waren etwa 5 Mole Sulfosäure entstanden. Die kleine Menge Schwefelsäure rührte offenbar aus einer, in diesem Zusammenhang nicht wesentlichen Nebenreaktion her.

Die Deutung des Ergebnisses, das unter ähnlichen Bedingungen mit etwa den gleichen Zahlenverhältnissen wiederholbar war, erfolgt ohne Zwang, wenn man dem beschriebenen Vorgang ein der Gleichung (5) entsprechendes Reaktionsgeschehen zu Grunde legt. Damit ist aber nachgewiesen, daß bei der Sulfoxydation als erstes chemisches Individuum ausschließlich die Sulfonpersäure entsteht.

Führt man die Sulfoxydation der Jod-Cyclohexanlösung solange fort, bis die Lösung nur noch blaßviolett oder schon ganz entfärbt ist, so geht die Reaktion auch ohne weitere UV-Bestrahlung in die spontan verlaufende Reaktionsphase über. Wenn bei Reaktionsabbruch die Cyclohexan-Phase nur noch blaßviolett war, fand man zwar die gesamte angewandte Jodmenge als Jodpentoxyd wieder; im Reaktionsprodukt fand man indes dann bereits eine erheblichere Menge von Schwefelsäure und einen Überschuß an Cyclohexansulfosäure über die nach Gleichung (5) geforderte Menge. Man gewann den Eindruck, daß die Reaktion zwischen Sulfonpersäure und Jod nicht augenblicklich verläuft und nur solange das Reaktionsgeschehen im Sinne der Gleichung (5) beherrscht, als die Jodkonzentration noch hinreichend groß ist. Bei geringerer Jodkonzentration nimmt dann offenbar die Sulfonpersäure-Konzentration Werte an, die im Sinne der Gleichung (19) in erheblichem Maße zu Sekundärreaktionen führt.

Sulfoxydation von Cyclohexan in Gegenwart von Wasser

300 ccm Cyclohexan wurden in einer Apparatur aus Jenaer Normalglas (Fig. 1) unter Bestrahlung mit einem Quarzbrenner S 500 bei einem Lampenabstand von 10 cm mit einem Gemisch aus 15 l SO_2/h und 8 l O_2/h bei einer Reaktionstemperatur von etwa 25° begast, nachdem man in den unteren Reaktionsraum bis knapp unter die Gaseinleitungsfritte 50 ccm Wasser gefüllt hatte. Nach einer Stunde wurde die Reaktion abgebrochen, die wäßrige Unterlauge abgetrennt, die Cyclohexan-Phase mit Wasser ausgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Auszüge i. V. vom gelösten Schwefeldioxyd befreit und auf ein gemessenes Volumen aufgefüllt. Der Gesamttiter entsprach 162 ccm n-NaOH, davon entfielen 110 ccm auf Schwefelsäure. Demnach waren 55 mM Schwefelsäure und 52 mM Cyclohexansulfosäure entstanden. Die Lösung enthielt keine esterartig gebundene Schwefelsäure.

Führt man den Versuch unter sonst gleichen Bedingungen, jedoch im Dunkeln aus, so enthielten die wäßrigen Auszüge lediglich 1,7 mM Schwefelsäure.

Begaste man in der gleichen Apparatur 350 ccm Wasser allein mit Schwefeldioxyd und Sauerstoff unter den gleichen Bedingungen, wie oben beschrieben, so betrug die pro Stunde gebildete Schwefelsäure etwa 20 mM. Bei gleichzeitiger UV-Bestrahlung erhöhte sich die Schwefelsäure auf etwa 30 mM stündlich.

Führte man die Sulfoxydation von Cyclohexan, wie im „Normalversuch" beschrieben ist, mit einem Schwefeldioxyd-Sauerstoff-Gemisch durch, das geringe Mengen von Feuchtigkeit enthielt, so sank die „Öl"-Ausbeute erheblich ab. Wurden die Gase durch teilweise mit Wasser gefüllte Waschflaschen geleitet, so brach die in Gang befindliche Sulfoxydation ab und war dann nur durch dauernde UV-Bestrahlung aufrechtzuerhalten. Das nur in geringer Menge anfallende „Öl", das von Krusten des Sulfonsäurehydrats durchsetzt war, bestand nach der Analyse aus einem etwa äquimolekularen Gemisch von Sulfosäure und Schwefelsäure und enthielt nur geringe Anteile des sauren Schwefelsäureesters des Cyclohexandiol-mono-cyclohexansulfonats.

Cyclohexan-sulfonsaures Natrium. Neutralisiert man das anfallende „Öl" in der Siedehitze mit Natronlauge, wobei der Geruch nach Cyclohexanoxyd stark hervortritt, so scheidet sich, gegebenenfalls nach vorherigem Einengen das

Natriumsalz der Cyclohexansulfosäure als Kristallbrei aus. Zur Analyse wurde aus Methanol und anschließend nochmals aus wenig Wasser umkristallisiert. Die Substanz bildete dann farblose Blättchen, sehr leicht löslich in heißem, leicht löslich in kaltem Wasser und heißem Methanol, weniger leicht löslich in kaltem Methanol. Die Substanz enthält 1 Mol Kristallwasser, das bei 100° nur langsam, rascher bei höherer Temperatur oder i. V. entweicht.

$C_6H_{11}SO_3Na \cdot H_2O$ (204,2)	Ber.	S 15,70	Na 11,25	H_2O 8,82
	Gef.	» 15,72	» 11,18	» 9,06

Das aus getrocknetem Natriumsalz durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid erhältliche Chlorid wurde in Benzol mit überschüssigem Anilin bei 70—80° umgesetzt. Die Substanz bildete aus verd. Methanol umkristallisiert einen farblosen Kristallgrieß vom Schmp. 86—87°. Sie war in allen Eigenschaften mit einem nach W. Borsche und W. Lange[20]) dargestellten Präparat des Anilids identisch (Mischschmp. ohne Depression).

$C_{12}H_{17}O_2NS$ (239,3)	Ber.	C 60,22	H 7,16	N 5,85	S 13,43
	Gef.	» 60,13	» 7,16	» 5,94	» 13,52

Beim Verschmelzen von cyclohexansulfonsaurem Natrium mit Ätznatron entsteht unter Bildung von Natriumsulfit und Wasser in glatter Reaktion Cyclohexen in 96—97-proc. Ausbeute d. Th.

Durch sorgfältig durchgeführte Bilanzversuche wurde gezeigt, daß ein gewisser, je nach den Reaktionsbedingungen etwas schwankender Anteil des Cyclohexans (etwa 14—16%), entsprechend der Bildung des sauren Schwefelsäureesters des Cyclohexandiol-mono-cyclohexansulfonats für die Bildung von Sulfosäure verlorengeht. Unter Ausschaltung von Verlustquellen bei den verschiedenen Arbeitsgängen sulfoxydierte man eine bestimmte Menge von Cyclohexan, neutralisierte das erhaltene „Öl" und verschmolz das Gemisch von Natriumsulfat und Natriumsulfonat mit Ätznatron in einer geschlossenen Apparatur. Die Ausbeute an Cyclohexen betrug etwa 80—82% d. Th. berechnet auf umgesetztes Cyclohexan.

Cyclohexansulfosaures Barium. Neutralisiert man eine durch Aufgießen des „Öles" auf Eis erhaltene Lösung mit Bariumhydroxyd, so scheidet das nach dem Abfiltrieren von Bariumsulfat erhaltene Filtrat beim Einengen i. V. das Bariumsalz der Cyclohexansulfosäure als Kristallbrei aus, das durch Umkristallisieren aus heißem Wasser analysenrein erhalten wurde. Die Verbindung kristallisiert mit zwei Mol Kristallwasser und ist in heißem Wasser ziemlich leicht, weniger leicht in kaltem Wasser löslich, wenig löslich in Methanol.

$(C_6H_{11} \cdot SO_3)_2Ba \cdot 2\,H_2O$ (499,8)	Ber.	C 28,83	H 5,24	S 12,83	Ba 27,48
	Gef.	» 28,42	» 5,00	» 13,28	» 27,52

Führt man das Einengen bei höherer Temperatur aus, so beobachtet man, daß die Lösung sauer wird und sich ein Niederschlag von Bariumsulfat ausscheidet. Um das Bariumsalz der Estersäure (Formel 13) höher anzureichern, führt man daher das Einengen der schwach alkalisch eingestellten Lösung i. V. der Wasserstrahlpumpe aus, bis man nach jeweiligem Abtrennen vom ausgeschiedenen cyclohexansulfosauren Barium ein Konzentrat erhält, das schließlich eine in Wasser leicht lösliche, undeutlich kristalline Masse hinterläßt, deren Menge etwa der Erwartung nach den Analysenzahlen der „Öles" entspricht. Erhitzt man eine Lösung dieses Konzentrates mit verd. Salzsäure zum Sieden, so scheidet sich Bariumsulfat aus. Gleichzeitig macht sich der charakteristische, stark zum Husten reizende Geruch nach Cyclopentylformaldehyd bemerkbar. Beim Erhitzen mit Lauge erfolgt gleichfalls Ausscheidung von Bariumsulfat. Dabei bemerkt man den völlig andersartigen Geruch des Cyclohexenoxyds.

[20]) B. **38**, 2766 (1905).

Da das so erhaltene Konzentrat noch eine gewisse Menge cyclohexansulfosaures und cyclohexandisulfosaures Barium enthielt, stimmten die Analysenzahlen nur unbefriedigend mit den berechneten überein, weshalb auf deren Wiedergabe verzichtet werden möge.

Freie Cyclohexansulfosäure. Zur Isolierung der freien Cyclohexansulfosäure versetzt man das anfallende „Öl" mit etwa 20% Wasser. Die Mischung erstarrt nach dem Erkalten zu einem Kristallbrei, den man scharf absaugt. Nach Befreiung von den letzten Schwefelsäurespuren bildet die Säure derbe Nädelchen, die an der Luft nicht mehr zerfließen. Nach den Titrationswerten enthält die Säure 2 Mol Kristallwasser.

$C_6H_{12}O_3S \cdot 2\ H_2O$ Ber. Äqu.-Gew. 184,1 Gef. Äqu.-Gew. 183,6

Über Calciumchlorid oder konz. Schwefelsäure verwittert das Dihydrat zu einem weißen Kristallmehl, wahrscheinlich des Monohydrats, das bei längerem Aufbewahren über Phosphorpentoxyd i. V. in eine ölige, wahrscheinlich die wasserfreie Form übergeht. Das Dihydrat ist in Cyclohexan unlöslich, während die wasserfreie, ölige Form darin etwas löslich ist und daraus durch Einblasen feuchter Luft als kristalliner Niederschlag des Hydrats ausgefällt wird. Bei trockener Destillation erfolgt Abspaltung von Schwefeldioxyd. Neben wenig Cyclohexen entstehen große Mengen teeriger Masse und höhersiedender Kohlenwasserstoffe von petroleumartigem Geruch.

Cyclohexan-disulfonsaures Barium. 20,0 g „Öl" wurden mit 100 ccm Wasser verdünnt, die Lösung zur Verseifung des sauren Schwefelsäureesters des Cyclohexandiol-cyclohexansulfonats einige Stunden unter Rückfluß gekocht. Nun wurde mit Barium-hydroxyd-Lösung neutralisiert, vom Bariumsulfat abfiltriert, das Filtrat eingeengt, das beim Erkalten ausgeschiedene Bariumcyclohexansulfonat abgesaugt und dieses Verfahren wiederholt, bis man zu einer Mutterlauge gelangte, die bei weiterem Einengen etwa 2 g eines Bariumsalzes ausschied, das im Gegensatz zum cyclohexansulfosauren Barium in kaltem und heißem Wasser etwa ähnlich leicht löslich war. Nach den Analysenzahlen des durch nochmaliges Auflösen in Wasser, teilweises Einengen und Absaugen in der Wärme gereinigten Salzes liegt ein nicht weiter untersuchtes cyclohexandisulfonsaures Barium unbekannter Konstitution vor.

$C_6H_{10}O_6S_2Ba \cdot 2\ H_2O$ (415,6) Ber. C 17,34 H 3,39 S 15,43 Ba 33,05 H_2O 8,67
Gef. » 17,72 » 3,43 » 15,12 » 33,43 » 8,08

Durch Umsetzung mit Natriumcarbonat wurde ein Natriumsalz erhalten, das in siedendem Methanol kaum löslich, in kaltem und heißem Wasser etwa ähnlich leicht löslich war.

Daß bei der Sulfoxydation von Cyclohexan Disubstitutionsprodukte nur in geringer Menge auftreten, ist aus der kleinen stationären Konzentration der Monosulfonsäure, die in wasserfreier Form in Cyclohexan zwar merklich, aber vergleichsweise doch nur sehr wenig löslich ist, in der reagierenden Kohlenwasserstoff-Phase verständlich.

Cyclohexandiol(1,2)-mono-cyclohexan-sulfonat

400 g „Öl" wurden mit 70 g Eis versetzt. Die heißgewordene Mischung wurde homogen gerührt und über Nacht in Eis gestellt. Nach Absaugen erhielt man 275 g rohes Cyclohexansulfosäurehydrat, enthaltend 1,8% Schwefelsäure und 164 g einer Mutterlauge, enthaltend 31,3% Cyclohexansulfosäure (wasserfrei gerechnet) und 25% Schwefelsäure. Der Gewichtsverlust von 31 g stellt das im „Öl" gelöst enthaltene Schwefeldioxyd und Cyclohexan dar.

Bei weiterem starken Verdünnen der Mutterlauge mit Wasser schieden sich 38 g eines schweren, dunklen, ätherlöslichen Öles ab, das durch wiederholtes Waschen mit Wasser säurefrei gewaschen wurde. Zur Identifizierung der Substanz führten folgende Beobachtungen: 2,02 g verbrauchten mit einer gemessenen Menge überschüssiger Lauge gekocht 7,3 ccm n-Natronlauge, entsprechend einem Äquivalent von 277,0. Die Lösung gab nach dem Abdampfen und Extrahieren mit Methanol 1,6 g noch nicht völlig reines cyclohexansulfosaures Natrium, das nach Umsetzung mit Bariumchlorid zum schwerlöslichen Bariumsalz umkristallisiert und durch Analyse identifiziert wurde.

20 g des abgeschiedenen Öles wurden in einem Destillierkölbchen mit 40 ccm 10-proc. Natronlauge erhitzt. Dabei ging ein mit Wasserdampf leicht flüchtiges, dünnflüssiges Öl von durchdringendem Geruch über, das nach dem Trocknen einheitlich zwischen 130—131° siedete. Erhalten 4,2 g. Die Substanz wurde als Cyclohexenoxyd erkannt und ließ sich in gleicher Weise wie ein auf anderem Wege dargestelltes Präparat dieser Verbindung in ätherischer Lösung mit Cyclohexansulfosäure in der von Criegee (l. c.) angegebenen Weise zum Cyclohexandiol(1,2)-mono-cyclohexansulfonat kondensieren. Der nach dem Verdunsten des Lösungsmittels unmittelbar rein erhaltene Ester bildet aus warmem Cyclohexan kristallisiert einen farblosen Kristallgrieß vom Schmp. 65—66°.

$C_{12}H_{22}O_4S$ (262,3)	Ber.	C 54,91	H 8,46	S 12,23
	Gef.	» 54,65	» 8,48	» 12,32

Durch langsames Destillieren von 10 g des dunklen Öles mit verd. Schwefelsäure wurde ein von öligen Tröpfchen durchsetztes Destillat erhalten, das mit Silberoxyd bis zum Verschwinden des zum Husten reizenden Geruches geschüttelt wurde. Nach dem Filtrieren erhielt man durch vorsichtiges Einengen 0,8 g eines in farblosen Blättchen kristallisierenden Silbersalzes, das beim Veraschen den für das Silbersalz der Cyclopentancarbonsäure geforderten Silbergehalt zeigte.

$C_6H_9O_2Ag$ (221,0) Ber. Ag 48,82 Gef. Ag 48,93

Das gleiche Verhalten beim Erhitzen mit verd. Schwefelsäure zeigte der synthetisch erhaltene Ester. Auch in diesem Falle betrug die Ausbeute an Cyclopentylformaldehyd nur etwa 10% d. Th. Es erscheint danach nicht mehr zweifelhaft, daß die aus dem „Öl" abgeschiedene Substanz Cyclohexandiol-monocyclohexansulfonat, wenn auch in wenig reiner Form, darstellte. Das Auftreten des freien Esters ist offensichtlich durch partielle Hydrolyse seines sauren Schwefelsäureesters, in welcher Form er im „Öl" vorliegt, unter den oben beschriebenen Bedingungen des Wasserzusatzes zu verstehen.

Der saure Schwefelsäureester des Cyclohexandiol(1,2)-mono-cyclohexansulfonates in Form seines Bariumsalzes wurde in folgender Weise erhalten: 13 g des synthetischen Esters vom Schmp. 65—66° wurden in 100 ccm Äther gelöst und mit einem trockenen Luftstrom unter Kühlung 4 g Schwefeltrioxyd eingegast. Die ätherische Lösung wurde mit Bariumhydroxyd-Lösung neutralisiert, vom Bariumsulfat abfiltriert und das Filtrat nochmals ausgeäthert. Beim Verdampfen i. V. hinterblieben 12 g eines mikrokristallinen, in Wasser leicht löslichen Rückstandes. Seine Lösung zeigte beim Kochen mit verd. Salzsäure unter Abscheidung von Bariumsulfat den charakteristischen Geruch des Cyclopentylformaldehyds. Beim Kochen seiner Lösung mit verd. Natronlauge tritt neben der Abscheidung von Bariumsulfat der völlig andersartige Geruch des Cyclohexenoxyds auf. Die erhaltene Substanz entspricht in ihrem Verhalten dem Konzentrat eines Bariumsalzes, das in weiter oben beschriebener Weise aus der Mutterlauge eines mit Bariumhydroxyd neutralisierten „Öles" angereichert wurde. Es war indes schwer, die Substanz in analysenreine Form zu bringen, da

sie auch in neutraler Lösung leicht verseift wird. So zersetzt sich die Lösung beim Einengen am Dampfbade stetig unter Abscheidung von Bariumsulfat und Sauerwerden der Lösung.

Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd

Wegen des allgemeinen Interesses, welches dieses bisher in der Literatur nicht beschriebene, aus Cyclohexan, Essigsäureanhydrid, Schwefeldioxyd und Sauerstoff leicht und in größeren Mengen wohlfeil erhältliche Peroxyd gewinnen kann, sei hier seine Herstellung etwas ausführlicher beschrieben[21]):

In einer Begasungsapparatur nach Fig. 1 werden 300 ccm reines Cyclohexan vorgelegt und durch Warmwasserumlauf auf etwa 50° geheizt. Bei einem Begasungsstrom von 5 l SO_2/h und 3,5 l O_2/h löst man 40 ccm Essigsäureanhydrid durch Eintropfen innerhalb etwa einer halben Stunde. Die Reaktion springt im allgemeinen bald an, was man an der dann erfolgenden, fast völligen Absorption des Begasungsstromes erkennt. Man kann die Reaktion natürlich auch durch kurze UV-Einstrahlung bei z. B. 20° in Gang bringen. Die fast farblos anfallende, Essigsäure und überschüssiges Essigsäureanhydrid enthaltende untere Schicht scheidet dann, nachdem man über einigen Tropfen einer Probe auf einem Uhrglase kurz einen kräftigen Luftstrom geleitet hatte, aus Kaliumjodidlösung reichlich Jod ab. Man regelt nun den Kühlwasserumlauf so, daß sich eine Reaktionstemperatur von etwa 30° einstellt, tropft stündlich 30—40 ccm Essigsäureanhydrid zu und ersetzt das verbrauchte Cyclohexan von Zeit zu Zeit. Die anfallende untere Schicht wird etwa stündlich abgezogen, einige Zeit i. V. bei Raumtemperatur entgast und dann unter Rühren auf Eis gegossen.

Es war immer schwierig, die ersten Anteile zum Kristallisieren zu bringen. War das indes einmal gelungen — mit Sicherheit bei der dritten bis fünften Portion —, so kristallisierte das beim Verrühren mit Eis sich ausscheidende Öl innerhalb weniger Sekunden zu einer farblosen, körnigen Masse. Man erhält so stündlich etwa 40—50 g noch feuchtes Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd.

Man kann die Reaktionsbedingungen innerhalb gewisser Grenzen variieren. So läßt sich die Begasungsintensität, besonders bei größerer Schichthöhe und etwas erhöhter Reaktionstemperatur steigern und damit die Raum-Zeit-Ausbeute erhöhen. Es ist indes zu vermeiden, die Reaktionstemperatur über 35° ansteigen zu lassen, da dann schon größere Mengen von Cyclohexansulfonsäure auftreten. Unter 25° sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit erheblich ab. Wichtig ist es, den aufgenommenen Begasungsstrom und die Menge des eingesetzten Essigsäureanhydrids in ein kommensurables Verhältnis zu bringen. Wendet man einen zu großen Überschuß von Essigsäureanhydrid an, so wird die stationäre Konzentration des Peroxyds in der reagierenden Cyclohexan-Phase durch Extraktionswirkung in solchem Maße herabgesetzt, daß die Reaktion infolge Mangels an Radikalen-bildender Substanz erlahmt. Wendet man andererseits zu wenig Essigsäureanhydrid an, so kommt es zur Anhäufung freier Sulfonpersäure und damit zu unerwünschten Sekundärreaktionen nach Gleichung (19). Die Reaktionsmischung erhält dann ein milchigtrübes Aussehen, während sie hier nur etwa schwach opal erscheinen soll.

Die Substanz wird durch vorsichtiges Verrühren mit etwa 40° warmem Wasser umgeschmolzen und so von eingeschlossenen sauren Anteilen befreit. Sie ist

[21]) Die Herstellungsbedingungen dieses Peroxyds, dessen Bildung Verfasser erstmalig 1940 beobachtete, werden von den Maßnahmen der DRP-Anmeldung J 68390, vom 8. 4. 1942, der I. G. Farbenindustrie A. G., Werk Hoechst (Erfinder: R. Graf und H. Gruschke) umfaßt.

nach dem Wiedererstarren und Abpressen auf Ton analysenrein. Schmp. 35—36°. Kleine Mengen der Substanz lassen sich aus warmem Cyclohexan umkristallisieren.

$C_8H_{14}O_5S$ (222,3) Ber. S 14,43 Gef. S 14,45, 14,52

Die Substanz ist in Wasser nur spärlich löslich, leicht löslich hingegen in Tetrachlorkohlenstoff, Essigester, Aceton, mäßig löslich in kaltem Cyclohexan. Sie besitzt einen eigenartigen, stechenden Geruch, wie er vielen Perverbindungen eigen ist.

Erhitzt man die Substanz rasch, z. B. über strömendem Dampf auf einem Uhrglas oder durch Betupfen mit einem heißen Glasstabe, so erfolgt bei nicht zu großen Mengen nur eine harmlose, schwache Verpuffung unter Bildung eines dichten weißen Qualmes. An offener Flamme entzündet, verbrennt die Substanz mit einer leuchtenden Stichflamme blitzartig und fast geräuschlos.

Eine Empfindlichkeit der Substanz gegen Schlag — Hammer und Amboß — konnte in den vergangenen 10 Jahren nicht beobachtet werden. Unbedingt zu vermeiden ist aber das Hantieren mit größeren Mengen der Substanz in der Nähe offener Flammen und heißer Gegenstände. Die Verbindung zersetzt sich bei mehrtägigem Aufbewahren an offener Luft unter Verflüssigung. Man bewahrt das Peroxyd zweckmäßig unter Wasser in einem geräumigen, mit Eis gefüllten Dewar-Gefäß oder im Eisschrank auf. Die Zersetzung unter Bildung wasserlöslicher Produkte erfolgt auf diese Weise nur langsam, so daß man auch einen größeren Vorrat monatelang zwecks späterer Verwendung aufbewahren kann.

Die Reinheit des Rohproduktes reicht für die weitere Verwendung im allgemeinen aus. Dazu löst man das Produkt in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrachlorkohlenstoff oder Cyclohexan, wäscht durch Ausschütteln mit Wasser und trocknet mit wasserfreiem Natriumsulfat.

Die Gehaltsbestimmung des Rohproduktes oder seiner Lösungen erfolgt zweckmäßig jodometrisch. Dazu löst man in Eisessig, setzt einen gewissen Überschuß einer konz. Kaliumjodidlösung hinzu und erwärmt gelinde. Die Substanz setzt dabei pro Mol rasch zwei Grammatome Jod in Freiheit. Nach dem Verdünnen titriert man mit Thiosulfat. Die Lösung der Substanz in kalter konz. Schwefelsäure gibt nach kurzem Stehen beim Aufgießen auf Eis eine farblose Lösung, die Methylorange entfärbt und Jod zu Jodsäure oxydiert, also Reaktionen zeigt, die als charakteristisch für Cyclohexanperoxy-sulfosäure erkannt wurden. Beim gelinden Erwärmen und Rühren mit verd. Natronlauge erfolgt unter Sauerstoffentwicklung Spaltung in Natriumacetat und cyclohexansulfosaures Natrium. Bei der Umsetzung mit Natriumäthylatlösung erfolgt unter Sauerstoffentwicklung Umsatz zu cyclohexansulfosaurem Natrium und Essigsäureäthylester. Beim Verrühren mit wäßrigem Ammoniak erfolgte Lösung, welche dann eine permanganat-verbrauchende Substanz enthält. Nach Vertreiben des überschüssigen Ammoniaks gab die Lösung mit Kupferacetat eine dunkelgrüne, feinkristalline Fällung des charakteristischen Kupfersalzes der Acethydroxamsäure. Daraus wurde in wäßriger Suspension mittels Schwefelwasserstoff und Einengen des Filtrats die freie Acethydroxamsäure vom Schmp. 57—58° erhalten.

Beim thermischen Zerfall des Peroxyds in Cyclohexanlösung entsteht neben den früher genannten Produkten der bisher unbekannte Cyclohexansulfonsäure-cyclohexyl-ester, dessen Bildung nach dem RH-Schema ohne weiteres verständlich ist:

$$C_6H_{11}—SO_2—O—O—COCH_3 + C_6H_{12} = C_6H_{11}—SO_2—O—C_6H_{11} + CH_4 + CO_2$$

Farblose Nädelchen (aus Cyclohexan). Schmp. 51—52°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln.

$C_{12}H_{22}O_3S$ (246,4)	Ber.	C 58,50	H 9,00	S 13,01
	Gef.	» 58,56	» 8,61	» 13,18

Die durch Einwirkung von Schwefeldioxyd und Sauerstoff auf Mepasin in Gegenwart von Essigsäureanhydrid bei nur wenig erhöhter Temperatur (20—40°) nach Ingangsetzung der Reaktion entstehende Perverbindung ist dem Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd analog zusammengesetzt. Der Beweis wurde in der Weise erbracht, daß in einer von sauren Bestandteilen befreiten Lösung des gebildeten Peroxyds der Peroxydtiter und die durch Spaltung mittels methylalkoholischer Lauge erhältlichen Mengen von Essigsäure und Mepasinsulfonsäure verglichen wurden. Die Zahlenwerte zeigten, daß auf eine Peroxydgruppe sehr nahe je ein Säureäquivalent auf Essigsäure (als Silbersalz isoliert und analysiert) und Mepasinsulfonsäure entfielen.

Cyclohexan-sulfonsäure-anhydrid

Ein Gemisch von 300 ccm Cyclohexan und 25 ccm Phosphortrichlorid wurde mit 10 l SO_2/h und 5 l O_2/h begast. Ohne Zuhilfenahme einer UV-Strahlungsquelle erfolgte sofort steiler Temperaturanstieg. Die Reaktionstemperatur hielt sich zwei Stunden lang bei etwa 45°. Danach wurden erneut 25 ccm Phosphortrichlorid zugesetzt. Der Versuch wurde nach weiteren 3 Stunden abgebrochen, als sich die Begasungsfritte infolge einer kristallinen Ausscheidung verstopfte. Beim Abkühlen schieden sich 25 g einer farblosen, kristallinen Substanz aus, aus der Mutterlauge wurden nach Einengen weitere 10 g gewonnen. Durch Umkristallisieren aus siedendem Cyclohexan wurden farblose Nädelchen vom Schmp. 106—107° erhalten. Die Substanz ist in Wasser praktisch unlöslich, leicht löslich in heißem, weniger leicht in kaltem Cyclohexan. Bei längerem Erwärmen mit Wasser erfolgt Lösung und Hydrolyse unter Bildung von Cyclohexansulfosäure, identifiziert als Bariumsalz. Die Substanz verbrauchte in verzögerter Titration wäßrige Lauge entspr. einem Äquivalent von 155,8. Sie ergab in methylalkoholischer Lösung in glatter Titration mit n/5-Natriummethylatlösung bis zum ersten Umschlagspunkt ein Äquivalent von 308,7 (Bildung eines Gemisches von cyclohexansulfosaurem Natrium und Cyclohexansulfosäuremethylester).

$C_{12}H_{22}O_5S_2$ (310,4)	Ber.	C 46,43	H 7,14	S 20,66
	Gef.	» 45,97	» 7,26	» 20,90

Die Substanz zersetzte sich beim Aufbewahren im zugeschmolzenen Röhrchen nach einigen Monaten dann verhältnismäßig rasch zu einer dunklen Schmiere, und zwar erst nach um so längerer Zeit, je sorgfältiger die Substanz gereinigt war.

Durch Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd ausgelöste Kettenreaktionen

Chlorierung. Chloroform und Chlor. In 1 kg Chloroform leitete man unter intensivem Rühren unter Rückflußkühlung 4 Stunden lang einen Strom von 200 g Cl_2/h ein und setzte stündlich anteilweise oder kontinuierlich 0,4 ccm einer 40-proc. Lösung von Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd in Tetrachlorkohlenstoff zu. Bringt man das Chloroform auf eine Anfangstemperatur von 50°, so setzt die Chlorierung nahezu ohne Verzögerung ein. Man hält nach Anspringen der Chlorierung die Reaktionstemperatur bei etwa 45°. Mit fortschreitender Umsetzung steigert man die Temperatur bis gegen 55°, in der letzten halben Stunde auf 60°. Gleichzeitig drosselt man den Chlorstrom gegen Ende der Umsetzung auf etwa 50 g Cl_2/h und erhöht die Menge der zugesetzten Peroxydlösung auf

etwa 0,8 ccm/h. Das Abgas enthält in den ersten Stunden etwa 90% HCl, in der letzten Stunde der Umsetzung fällt der Gehalt des Abgases von 75% HCl rasch auf wenige Proc. ab. Außer an der nachlassenden Reaktionsintensität und dem fallenden Gehalt des Abgases an HCl kann man das Reaktionsende auch durch Kontrolle der Dichte des Reaktionsproduktes erkennen. Das Reaktionsprodukt befreit man beispielsweise durch Waschen mit Wasser und Sodalösung von den sauren Anteilen und reinigt schließlich durch Destillation.

Sulfochlorierung. Cetan. In 100 g reines Hexadecan leitete man in einer lichtdichten Apparatur bei 40° 5 Stunden lang gleichmäßig ein Gemisch aus insgesamt 43,2 g Schwefeldioxyd und 43,6 g Chlor. Zu Beginn der Umsetzung wurden 10 mg Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd, und zu Beginn der 4. und 5. Reaktionsstunde noch je 5 mg dieses Peroxyds zugesetzt. Es entstanden 150 g eines Reaktionsproduktes mit 10,9% Sulfochlorid-Cl und 13,9% Gesamtchlor. Die gasförmigen Reaktionsprodukte enthielten neben 13,8 g unverändertem Schwefeldioxyd und 1,2 g Chlor 21,7 g HCl.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen, jedoch ohne Zusatz des Peroxyds, findet nur geringfügige Umsetzung statt. Es entstanden dann nur 105 g eines Reaktionsproduktes mit einem Gehalt von etwa 1% Sulfochlorid-Cl und 4% Gesamtchlor. Im Abgas, welches das Schwefeldioxyd fast völlig und das Chlor zum größten Teil fast unverändert enthielt, waren etwa 4 g HCl enthalten.

Ließ man auf 100 g *Kogasin II* in der gleichen Apparatur im Laufe von 7 Stunden bei 40° ein Gasgemisch aus insgesamt 58 g Chlor und 59 g Schwefeldioxyd einwirken und setzte dabei 0,03 g des Peroxyds in kleineren Anteilen stundenweise zu, wobei man zu Reaktionsbeginn etwa $^1/_3$ auf einmal zusetzte, so erhielt man nach dem Entgasen i. V. 161 g eines Produktes, das 11,0 g Sulfochlorid-Cl und 18,6% Gesamt-Cl enthielt. Sulfurylchlorid war nur in Spuren gebildet. Das Abgas enthielt außer HCl und überschüssigem SO_2 weniger als insgesamt 1 g Chlor.

Erhöht man die Peroxydmenge auf etwa 0,1 g, so erhält man aus 100 g des Kohlenwasserstoffs beim Umsatz von insgesamt 44 g Schwefeldioxyd und 48 g Chlor unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen ein Produkt mit 11,1 g Sulfochlorid-Cl und 15,4% Gesamtchlor. Nach dreistündiger Reaktionsdauer entsprach die Zusammensetzung des Produktes einem Gehalte von 5% Sulfochlorid-Cl und 7% Gesamtchlor.

Ließ man unter den gleichen Reaktionsbedingungen, jedoch ohne Zusatz des Peroxyds, Schwefeldioxyd und Chlor einwirken, so erhielt man 100 g eines Produktes mit 1,2% Sulfochlorid-Cl und 6% Gesamtchlor. Daneben entstanden 5 g HCl und etwa 60 g Sulfurylchlorid.

Die Anwendung des Peroxyds führt also sowohl beim Cetan als auch beim Kogasin zu weitgehender Umsetzung des angewandten Schwefeldioxyds und Chlors im Sinne der Sulfochlorierung. Ohne Anwendung des Peroxyds erfolgt beim Hexadecan im wesentlichen nur eine geringfügige Chlorierung. Im Falle des Kogasins, das noch kleine Mengen Sauerstoffverbindungen, auch peroxydartigen Charakters, enthält, erfolgt dabei weitgehender Umsatz des Chlors und Schwefeldioxyds zu Sulfurylchlorid. Raffinierte man das Kogasin durch Verrühren mit etwa 40 Gew.% 20-proc. Oleums bei etwa 50—60°, so zeigte der so gereinigte Kohlenwasserstoff ein Verhalten, das weitgehend dem des Hexadecans entsprach.

Gegenüber der günstigen Wirkung des Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyds auf den Verlauf der Sulfochlorierung ist die Wirkung

von Benzoyl-peroxyd vergleichsweise gering. Um mit diesem Peroxyd überhaupt einen deutlichen Effekt zu erzielen, mußte man Mengen von etwa 1 Gew.% bezogen auf den angewandten Kohlenwasserstoff anwenden und wegen der geringen Zerfallsgeschwindigkeit dieses Peroxyds die Reaktionstemperatur auf 50—55° steigern. Man erhielt dann bei ähnlicher Arbeitsweise wie oben beschrieben zwar auch Sulfochlorierungsprodukte eines vergleichbar hohen Sulfochlorid-Cl-Gehaltes, der Gehalt an unerwünschtem Ketten-Chlor war dann aber unverhältnismäßig höher.

Sulfoxydation

200 ccm einer Lösung von Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd in Cyclohexan mit einem Gehalt von 3,76 g dieses Peroxyds, wurden in einer Apparatur nach Fig. 1 mit einem Gemisch aus 10 l Schwefeldioxyd/h und 5 l O_2/h begast, wobei man den unteren Raum des Begasungsapparates bis knapp unter die Fritte mit Wasser füllte. Durch Warmwasserumlauf wurde die Temperatur auf etwa 35° gebracht, und zwar ohne Zuhilfenahme einer UV-Strahlungsquelle. Die dann einsetzende Sulfoxydation brachte die Temperatur nach Abschaltung des Wasserumlaufes bis etwa 45°. Gleichzeitig ließ man durch das Reaktionsgemisch insgesamt etwa 250 ccm Wasser tropfen und zog die im unteren Reaktionsraum befindliche wäßrige Lösung der Umsetzungsprodukte in gleichem Maße ab. Nach etwa 2 Stunden war die Reaktion abgeklungen. Die Temperatur wurde dann noch etwa 1 Stunde lang durch Warmwasserumlauf bei 50° gehalten. Die Cyclohexanschicht wurde durch Ausschütteln mit Wasser von den restlichen sauren Bestandteilen befreit und war dann bis auf einen unbedeutenden Rest frei von Perverbindungen. Die gesammelten wäßrigen Auszüge wurden i. V. von gelöstem Schwefeldioxyd befreit, auf ein gemessenes Volumen aufgefüllt und der Gesamtsäuretiter sowie der Gehalt an Schwefelsäure ermittelt.

Der geringe, aus der Zersetzung des Peroxyds stammende Gehalt an Essigsäure wurde aus der Differenz des Säuretiters vor und nach dem Abdampfen eines aliquoten Teiles der Lösung bestimmt. Danach waren durch die 18,2 mM des angewandten Peroxyds 405 mM Sulfosäure und 390 mM Schwefelsäure entstanden. Begaste man Cyclohexan unter den gleichen Temperaturbedingungen mit einem gleichen Schwefeldioxyd-Sauerstoff-Gemisch, so fand man im wäßrigen Extrakt nur wenige mM von Schwefelsäure.

Es war also in einer durch Zerfall des Peroxyds ausgelösten Kettenreaktion etwa die molar 20-fache Menge von Sulfosäure geliefert worden. Nimmt man an, daß das Peroxyd im Sinne der Gleichung (25) zwei Radikale liefert, so ergibt sich daraus für die Sulfoxydation des Cyclohexans eine Quantenausbeute von etwa 10.

Carboxylierung

Cyclohexan und Oxalylchlorid. In 500 ccm Cyclohexan wurden 20 g wasserfreies Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd und 130 g Oxalylchlorid eingetragen. Beim Erwärmen auf 40—45° begann eine Gasentwicklung, die bei 55° heftiger wurde. Nach 2-stündiger Reaktionsdauer wurde noch eine Stunde lang bei 60—70° gehalten. Zur Hydrolyse der Chloride wurden nach dem Erkalten unter Rühren 100 ccm Wasser eingetropft und noch eine Zeitlang bei etwa 40° nachgerührt. Nach Abtrennen der sauren Unterlauge wurde mit Wasser gewaschen, das Cyclohexan verdampft und der Rückstand i. V. destilliert. Dabei erhielt man 28 g Cyclohexancarbonsäure vom Sdp. 115/6.

Cyclohexan und Oxalesterchlorid. In eine Lösung von 12 g wasserfreiem Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd in 500 ccm Cyclohexan wurden 70 g Oxaläthylesterchlorid eingetragen. Beim Erwärmen auf etwa 50° setzte unter lebhafter Gasentwicklung Reaktion ein. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei 50° und eine weitere Stunde bei 60—70° gehalten. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verrührt, sodann die saure Unterlauge abgetrennt und nun mit überschüssiger verd. Natronlauge bei 50—60° gerührt. Die nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung mit verd. Schwefelsäure in Freiheit gesetzte Cyclohexancarbonsäure wurde in Äther aufgenommen und anschließend i. V. destilliert. Ausbeute 38 g.

Cyclohexan und Phosgen. In eine Lösung von 10 g wasserfreiem Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd in 500 ccm Cyclohexan wurde bei 40—50° 2 Stunden lang ein lebhafter Phosgenstrom eingeleitet, dann wurde noch eine Stunde lang auf 70° erwärmt. Nach dem Vertreiben des überschüssigen Phosgens wurde, wie vorher beschrieben, aufgearbeitet. Man erhielt 6,5 g Cyclohexancarbonsäure.

Cyanierung

Cyclohexan und Chlorcyan. In eine Lösung von 63 g Chlorcyan in 400 ccm Cyclohexan trug man unter Rühren bei 30° 40 g Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd ein. Im Laufe der Stunde steigerte man die Temperatur allmählich auf 45—50°. Durch einen mit Eis-Kochsalz beschickten Schlangenkühler verhinderte man das Entweichen von Chlorcyan. Die Umsetzung setzte nach einer gewissen Induktionszeit unter Gasentwicklung und geringer Selbsterwärmung ein. Nach Abklingen der Reaktion erwärmte man noch eine Stunde auf etwa 60°. Dann schüttelte man die Cyclohexan-Phase mit Wasser aus. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Kohlenwasserstoffs erhielt man etwa 50 g Hexahydrobenzonitril vom Sdp. 65°/10.

n-Heptan und Chlorcyan. In ähnlicher Weise wie vorher erhielt man aus 300 g n-Heptan, 30 g Acetyl-cyclohexansulfonyl-peroxyd und 30 g Chlorcyan, die man dem Reaktionsgemisch allmählich zusetzte, in Gegenwart von 100 ccm Wasser nach Aufarbeitung durch Destillation 24 g eines Gemisches isomerer Cyanheptane vom Siedebereich 84—95°/23.

(Abgeschlossen am 28. September 1952)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

578. Band

Über Alkin-amine II.[1])

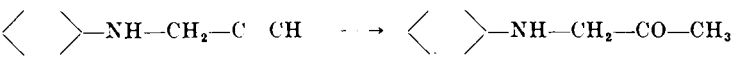
Die Hydratisierung von Aryl-propargylaminen zu Acetonyl-aryl-aminen

Von *Viktor Wolf*

(Aus dem Chemischen Staatsinstitut Hamburg, Universität)

(Eingelaufen am 18. August 1952)

Die kürzlich beschriebene Darstellung der Arylpropargylamine[1]) eröffnete durch Hydratisierung der Dreifachbindung einen übersichtlichen Weg zur Gewinnung der Aryl-acetonyl-amine.



Solche Substanzen wurden schon seit langem zu Indol-Synthesen verwendet, und zwar waren es die am Stickstoff und an der Methylengruppe substituierten Aryl-acetonylamine Ar—N(R)—CH(R)—CO—CH_3[2–6]) und die Aryl-amino-ketone Ar—NH—CH_2—CO—CH_2(R)[7,8]), die aus den Aryl-aminen und den mono-halogenierten Ketonen gewonnen wurden. Dagegen ist die Darstellung der eigentlichen Aryl-acetonyl-amine Ar—NH—CH_2—CO—CH_3 durch Umsatz von Chlor- oder Brom-aceton mit Anilin und p-Toluidin mehrfach ohne Erfolg versucht worden[2,5,9]), und erst vor kurzem wurde die p-Acetonyl-p-aminobenzoesäure beschrieben[10]). Bei den Versuchen,

[1]) I. Mittlg., A. **576**, 35 (1952).
[2]) A. Richard, C. r. **145**, 129 (1907).
[3]) P. E. Verkade, E. F. J. Janetzky, Rec. **65**, 691 (1946).
[4]) P. E. Verkade, J. Lieste, W. Meerburg, Rec. **65**, 897 (1946).
[5]) E. F. J. Janetzky, P. E. Verkade, J. Lieste, Rec. **65**, 193 (1946).
[6]) P. L. Julian, E. W. Meyer, A. Magnani, W. Cole, Am. Soc. **67**, 1203 (1945).
[7]) A. Bischler, Ber. **25**, 2860 (1892).
[8]) A. F. Crowther, F. G. Mann, D. Purdie, Chem. Soc. **1943**, 58.
[9]) M. Nencki, J. Berlinerblau, D.R.P. 40889.
[10]) F. Weygand, V. Schmied-Kowarzik, A. Wacker, W. Rupp, Ber. **83**, 460 (1950).

das Acetonyl-anilin H_5C_6—NH—CH_2—CO—CH_3 zu isolieren oder über dieses hinweg gleich zum Methyl-indol zu gelangen, erhielt man ein unscharf schmelzendes rotbraunes Pulver, das kein Methyl-indol lieferte. Es war ein Dimeres $C_{18}H_{22}O_2N_2$, und Verkade vermutete, daß das Aminoketon ähnlich dem Amino-aceton sehr labil sei und sich nicht isolieren lasse[4]).

Beim Versuch, die Natrium-Verbindung des Acetanilids mit Bromaceton in siedendem Benzol umzusetzen, wird das Bromaceton völlig unter Verharzung verbraucht, und ich fand das Acetanilid unverändert wieder.

Die Hydratisierung von substituierten Propargylaminen ist mehrfach beschrieben worden[11,12,13]). Die dabei entstehenden tertiären Amine CH_3—CO—CH(R)—NR_2 sind stabil, und über die Beständigkeit der sekundären Aryl-acetonylamine ohne Substituenten im Benzolkern war schwer etwas vorauszusagen. Aus H_5C_6—NH—CH_2—C C—CH_3 war bei der Hydratisierung das beständige β-Amino-keton H_5C_6—NH—CH_2—CH_2—CO—CH_3 entstanden[14]). Bei den Propargylaminen wird die Addition des Sauerstoffs in α-Stellung dadurch erzwungen, daß die Hydratisierung der Dreifachbindung nicht zum Aldehyd führen kann. Kann die Addition zum Keton mit einer Methylengruppe zwischen Carbonyl- und Aminomethylengruppe führen, so wird diese β-Stellung bevorzugt. Zum Beispiel entsteht auch (hier liegt die Ketogruppe als erste der Funktionen fest vor) aus den Acetylenketonen R—CO—C C—R durch Addition von Anilin R—CO—CH=CR—NH—C_6H_5. Diese Substanzen und die daraus erhaltenen gesättigten β-Amino-ketone sind beständig[15]).

Darstellung und Eigenschaften

Bei der Hydratisierung in schwefelsaurer Lösung in Gegenwart von Quecksilbersulfat habe ich folgende Aryl-acetonyl-amine aus den entsprechenden Aryl-propargylaminen erhalten:

(I) R—

R = CH_3 (II) R = $OCOC_2H_5$ (III) R = OCOH (IV)

Bei richtiger Säurekonzentration ist Zimmertemperatur völlig ausreichend. Die Geschwindigkeit der Hydratisierung steigt mit der Säurekonzentration, doch erwies sich eine Steigerung über 50% als schädlich.

---

[11]) J. D. Rose, B. C. L. Weedon, Chem. Soc. **1949**, 784.
[12]) W. Reppe, Ritzenthaler, I. G., D.R.P. a I 60363, 27. I. 1938.
[13]) H. Pasedach, BASF., D.B.P. 804563, 2. X. 1948.
[14]) J. Varecka, C. A. **44**, 3995.
[15]) K. Bowden, A. E. Braude, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, Chem. Soc. **1946**, 45.

Bei den Basen I und II ist eine Verminderung der Säurekonzentration mit Verminderung der Ausbeute verbunden, die nur z. T. durch erheblich längere Einwirkung ausgeglichen werden konnte. Mit 10-proc. Schwefelsäure bleibt das Propargylanilin selbst bei 50° fast unverändert. Bei der Aufarbeitung erfahren die Basen, die als Salze in Lösung beständig sind, im Moment der Freisetzung im alkalischen Milieu eine Zersetzung unter tiefer Rotfärbung, und es treten Harze und starker Isonitrilgeruch auf. Die gleichen Erscheinungen wurden von Verkade[3, 5]) vornehmlich bei den Versuchen zur Acetonylanilin-Darstellung beschrieben. Diese Zersetzung kann durch Vermischen mit einem organischen Lösungsmittel unter Rühren und Kühlung, Luftausschluß und Anwendung von Ammoniak statt Alkalien wesentlich zurückgedrängt werden. Aus dem Lösungsmittel können die Basen dann ohne Schwierigkeit durch Umkristallisation rein erhalten werden. Die Ausbeuten liegen für I bei 42% und für II bei 35%.

Bei der zu III führenden Hydratisierung muß man mit 25-proc. Schwefelsäure arbeiten, weil sonst teilweise Verseifung eintritt, doch ist die Hydratisierung im Gegensatz zur Darstellung von I und II dann nicht verlangsamt. Ebenso kann man zur Gewinnung von IV auf eine 25-proc. Säure heruntergehen. In beiden Fällen erhält man dann das Quecksilberaddukt, das durch Kochen mit Wasser gespalten wird. Die Ausbeuten an III sind 39% und an IV 61%.

Die Hydratisierbarkeit der Aryl-propargylamine und die Beständigkeit der Aryl-acetonylamine nehmen vom Anilin- über das Toluidin-Derivat zur p-ständigen Säure und deren Ester zu. Dies kann nicht nur eine Funktion der Basizität sein, denn ebenso nimmt die Beständigkeit vom Anilin über das Toluidin zur p-Aminobenzoesäure zu. Das Acetonyl-anilin zersetzt sich bei Luftzutritt und Zimmertemperatur schon im Dunkeln, ist aber bei Luftabschluß im Kühlschrank monatelang haltbar. Das etwa nach einem Tag erhaltene Maß der Zersetzung des Acetonyl-anilins wird vom Acetonyltoluidin erst nach etwa zwei Wochen erreicht. Die Säure IV und ihr Ester III sind durchaus beständig.

Julian[6]) hatte gefunden, daß beim Umsatz von 1 Mol Bromketon + 1 Mol Arylamin in Gegenwart von überschüssigem $NaHCO_3$ nur das gewünschte Produkt entsteht, während sich durch Reaktion von 1 Mol Bromketon mit 2 Mol Arylamin, also in Gegenwart von einem halogenwasserstoffsauren Salz, ein Gemisch aus dem gewünschten Aminoketon (a) und dem Isomeren (b) bildet:

a) $R_1—CH(NH—C_6H_5)—C(=O)—R_2$ b) $R_1—C(=O)—CH(NH—C_6H_5)—R_2$

Er fand außerdem, daß in Gegenwart von Spuren H-Hal auch eine Umwandlung der Ketone ineinander möglich ist. In dem hier vorliegenden Fall hätte eine solche Umlagerung zum Aldehyd geführt. Das Acetonyl-anilin gibt aber eine starke Jodoform-Reaktion, was die Gruppierung als Methyl-keton beweist, und verhält sich gegen Aldehydreagentien völlig indifferent. Es ist durchaus möglich, daß bei den älteren Darstellungsversuchen z. T. der Aldehyd entstand, der seinerseits sofort weiterreagiert hat. Unter Beachtung dieser möglichen Nebenreaktionen ist die Darstellung durch Hydratisierung also beweiskräftiger als die Umsetzung eines Bromketons mit dem Arylamin. Das Molekulargewicht des Acetonylanilins stimmt mit dem berechneten überein. I und II geben mit Mineralsäuren leicht lösliche Salze, und die Gruppierung als sekundäres Amin konnte bei I—IV durch Acetylierung am Stickstoff mit Essigsäureanhydrid gezeigt werden. Im Gegensatz zu I und II sind deren Acetylprodukte völlig beständig.

Die Darstellung der N-Acetyl-acetonyl-aryl-amine durch direkte Hydratisierung der N-Acetyl-propargyl-aryl-amine Ar—N(CO—CH_3)—CH_2—C CH gelang nicht. Bei niederen Säurekonzentrationen trat weder Hydratisierung noch Entacetylierung auf, und mit steigender Säurekonzentration stieg mit der Entacetylierung die Hydratisierung des entacetylierten Amins, so daß mit 50-proc. Schwefelsäure sehr gute Ausbeuten an I und II erhalten werden konnten.

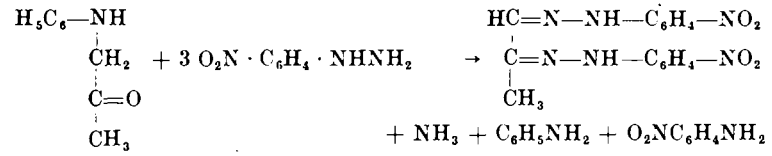
Bei der Beschreibung der Keton-Funktion in den untersuchten Substanzen mußte berücksichtigt werden, daß es sich um α-Aminoketone handelt. So war bei dem einfachsten Vertreter, dem Aminoaceton, beim Umsatz mit Phenylhydrazin das Phenylosazon des Methylglyoxals entstanden[16]). Ebenso führt hier der Umsatz von I mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung zum Phenylosazon des Methylglyoxals.

Die hier vorliegenden sekundären Acetonyl-aryl-amine sind aber gleichermaßen Modellsubstanzen für Aryl-iso-glucosamine, bei denen die Osazonbildung wesentlich beschleunigter verläuft als bei den freien Zuckern, wie F. Weygand ausführlich zeigen konnte[17, 18]).

Die Aryl-iso-glucosamine werden durch Essigsäure nicht hydrolysiert[18]), so daß die Osazonbildung auch im vorliegenden Fall gemäß der Auffassung von Weygand zu erklären ist. Tatsächlich führt der Umsatz von I, II, III und IV schon bei Zimmertemperatur in essigsaurer Lösung mit p-Nitrophenylhydrazin zum hochroten p-Nitrophenyl-osazon des Methylglyoxals, welches die für α, β-p-Nitrophenyl-osazone typische Farbreaktion in Alkali gibt[19]).

[16]) S. Gabriel, G. Pinkus, Ber. **26**, 2198 (1893).
[17]) Ber. **73**, 1284 (1940).
[18]) Ber. **82**, 442 (1949).
[19]) N. Ariyama, J. biol. Chem. **77**, 398 (1928).

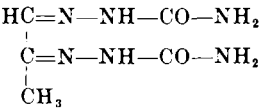
Summarisch erhält man das Osazon, Ammoniak, Arylamin und p-Nitroanilin.



Dagegen erhält man in essigsaurer Lösung aus den N-Acetyl-Verbindungen die p-Nitro-phenylhydrazone, nicht die Osazone, weil das zu deren Bildung erforderliche H-Atom durch Acetyl ersetzt ist.

Die Hydrazone sind auch beim Kochen in Essigsäure in Gegenwart überschüssigen p-Nitro-phenylhydrazins beständig, doch flockt nach Zugabe von Schwefelsäure nach kurzer Zeit das schwerlösliche rote p-Nitrophenyl-osazon X aus, weil der Stickstoff entacetyliert worden ist. So ist auch aus dem Acetyl-amino-aceton in heißer schwefelsaurer Lösung das Osazon erhalten worden[20]).

Zur Charakterisierung der acetylfreien Ketone I bis IV wurden dann die Semicarbazone in essigsaurer Lösung dargestellt. Wenn man das Semicarbazon von I anstatt in Essigsäure in salzsaurer Lösung unter Kochen am Rückfluß darzustellen versucht, erhält man das Bis-semicarbazon des Methylglyoxals.



XIX

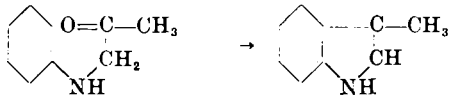
Die Methylindol-Bildung und die oxydative Zersetzung

Richard[2]) konnte aus dem rotbraunen Pulver, das er für Acetonyl-anilin hielt, kein Methylindol gewinnen und versuchte, dafür eine Erklärung aus der Struktur zu geben. Verkade[5]) konnte bei Wiederholung dieser Versuche kein Indol fassen, doch seine Entstehung mit der Fichtenspanreaktion nachweisen.

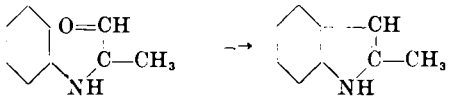
Wenn man das reine Acetonyl-anilin der Indolschmelze in Gegenwart von Zinkchlorid oder aber von Anilin und Anilin · HBr unterwirft, tritt starker Geruch nach Skatol auf, der aber bald abklingt. Beim Aufarbeiten findet man neben wechselnden Mengen von Harzen die rohen Indole neben Isonitril. Über das Pikrat konnte unter erheblichem Verlust nur das 2-Methylindol rein erhalten werden. Der direkte Ringschluß zum 3-Methylindol, der auch von allen

[20]) H. Dakin, R. West, J. biol. Chem. **78**, 104 (1928).

anderen Bearbeitern für wahrscheinlich gehalten wird, ließ sich also nicht nachweisen.



Vielmehr müßte eine Umlagerung stattgefunden haben. Der starke Verlust durch Verharzung deutet vielleicht darauf hin, daß die Umlagerung schon am Acetonyl-anilin selbst nach den Vorstellungen von Julian[6]) stattgefunden hat. Es würde dann ein Aldehyd entstehen, der unter den Bedingungen der Schmelze 2-Methylindol liefern könnte.



Setzt man Acetonyl-anilin bei Licht und Zimmertemperatur der Luft aus, so beobachtet man sehr schnell ein Zerfließen der Kristalle unter Verfärbung nach Rotbraun. Es tritt starker Phenylisonitril-Geruch auf und nach einigen Tagen daneben auch der Geruch einer niederen Carbonsäure. Der Brei reagiert sauer, doch ist selbst nach drei Wochen immer noch unverändertes Acetonyl-anilin vorhanden. Nach Aufnahme in Äther, in dem sich ein harziger Anteil schon nicht mehr löst, werden die Säuren mit kalter Sodalösung ausgezogen. Die Papierchromatographie der Na-Salze[21]) zeigt eindeutig, daß keine C_3-Säuren wie Brenztraubensäure, Milchsäure oder Propionsäure vorhanden sind. Auch Ameisensäure fehlt, man findet allein Essigsäure.

Es ist nicht ganz sicher, ob die oxydative Spaltung in Essigsäure und eine Substanz mit der dem Isonitril entsprechenden Struktur C—N—C_6H_5 stattgefunden hat oder ob, was viel weniger wahrscheinlich ist, zuerst die C_3-Kette und Anilin entstanden sind und dann aus einer Reaktion der C_3-Kette mit Anilin das Isonitril gebildet wurde.

Eine Stütze für das Auftreten der Essigsäure als eines der beiden Spaltstücke findet sich bei den Aryl-iso-glucosaminen. Weygand[22]) beschrieb bei alkalischen Lösungen von Aryl-iso-glucosaminen Isonitril-Geruch und folgerte daraus eine leichte Spaltbarkeit der Zuckerkette zwischen C_1 und C_2. Bei katalysierter Oxydation mit Sauerstoff in ammoniakalischer Lösung wurde Arabonsäure gefunden.

[21]) Ausgeführt nach L. Brown und L. Hall, Nature **166**, 66 (1950); Bioch. J. **47**, 598 (1950).

[22]) F. Weygand, A. Bergmann, Ber. **80**, 261 (1947).

Eine Stütze für die Annahme, daß das andere Spaltstück das Gerüst C—N—C_6H_5 habe, findet sich in der Mitteilung von Julian[6]), der beim Stehenlassen an der Luft aus dem α-Phenyl-acetonyl-anilin das dem Isonitril entsprechende Spaltstück, hier das Benzanilid, fassen konnte.

$$CH_3—CO—CH(C_6H_5)—NH—C_6H_5 \rightarrow O=C(C_6H_5)—NH—C_6H_5$$

Ich danke Herrn Prof. Dr. Schlubach für die wohlwollende Unterstützung, die mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat, den Nordmark-Werken, Hamburg, für materielle Hilfe und Herrn Prof. Dr. Reppe, BASF, Ludwigshafen, für die freundliche Überlassung von Propargylalkohol.

Beschreibung der Versuche*)

Acetonyl-anilin (I)

A. 10 g Propargyl-anilin werden mit 60 ccm 50-proc. Schwefelsäure und 1,0 g Quecksilbersulfat 96 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Es wird mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt, filtriert und mit 100 ccm Methylenchlorid unterschichtet. Dann wird die Lösung unter Wasserkühlung und Rühren mit konz. Ammoniak ammoniakalisch gemacht und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht wird noch einmal mit 50 und mit 25 ccm Methylenchlorid ausgezogen, die Auszüge werden vereinigt, 3-mal mit Wasser gewaschen und i. V. zur Trockne eingedampft. Beim Abkühlen des roten Breis kristallisiert dieser völlig durch, der Geruch nach Isonitril ist mäßig. Der Rückstand wird 2-mal mit je 500 ccm kochendem Wasser ausgezogen, und die Auszüge werden je 2-mal filtriert. Nach Abkühlen erhält man 5,3 g hellbraune Schuppen = 46,5% d. Th. mit dem Schmp. 59,0—60,5°. Aus 150 ccm Petroläther nach Dekantieren von braunen Krusten erhält man 4,8 g = 42% d. Th. mit dem Schmp. 59,5—60,5°, die eine positive Jodoformprobe geben.

$C_9H_{11}ON$ (149)	Ber.	C 72,5	H 7,39	N 9,4
	Gef.	» 72,3	» 7,70	» 9,47

Molgew. kryosk. aus Benzol = 149.

B. 3 g Acetyl-propargyl-anilin werden in 18 ccm 50-proc. Schwefelsäure und 0,3 g Quecksilbersulfat bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach anfänglicher Erwärmung und Trübung, die nach 3 Tagen verschwunden ist, wird die dunkelrote Lösung nach 8 Tagen wie oben aufgearbeitet. Man erhält einen nicht kristallisierenden Sirup, der mit siedendem Benzin extrahiert wird. Aus dem Benzin fällt ein zum Teil kristallisierter roter Sirup, darüber farblose silbrige Schuppen, die schon Reinprodukt darstellen. Insgesamt erhält man nach Umkristallisieren der gefärbten Anteile aus Petroläther 1,0 g Reinprodukt = 38% d. Th., bezogen auf entacetyliertes Produkt.

Acetonyl-p-toluidin (II)

A. 12,6 g Propargyl-toluidin werden mit 1,2 g Quecksilbersulfat in 80 ccm 50-proc. Schwefelsäure 5 Tage bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann wird mit Wasser auf 180 ccm verdünnt, filtriert und die rote klare Lösung mit 125 ccm Methylenchlorid unterschichtet. Unter Rühren und Wasserkühlung wird mit konz. Ammoniak ammoniakalisch gemacht. Die obere Schicht wird noch 2-mal

*) Für die Ausführung eines großen Teils der Mikroanalysen danke ich Frau E. Brennecke vom hiesigen Institut.

mit Methylenchlorid ausgezogen, die vereinigten Auszüge werden mit Wasser gewaschen und i. V. zur Trockne gebracht. Der braune Kristallbrei wird 3-mal mit je 500 ccm Wasser ausgekocht und die Auszüge je 2-mal filtriert. Nach Abkühlen erhält man 7,9 g hellbraunes Rohprodukt mit Schmp. 70—72,5°. Aus 900 ccm Wasser werden 4,9 g = 34,6% d. Th. weiße Nadeln vom Schmp. 74,5—75,5° erhalten.

$C_{10}H_{13}ON$ (163)	Ber.	C 73,65	H 7,98	N 8,58
	Gef.	» 73,62	» 7,86	» 8,69

B. 3 g Acetyl-propargyl-p-toluidin werden in 18 ccm 50-proc. Schwefelsäure mit 0,3 g Quecksilbersulfat bei Zimmertemperatur geschüttelt. Es tritt sofort Lösung ein und eine Trübung durch sich ausscheidendes Quecksilber unter Erwärmung. Nach 12 Tagen wird mit Wasser auf das Doppelte verdünnt und wie oben aufgearbeitet. Aus dem gefärbten kristallinen Rückstand erhält man aus 500 ccm kochendem Wasser 1,2 g = 45,8% d. Th. Schwach rötliche Nadeln vom Schmp. 74—75,5°.

Acetonyl-p-amino-benzoesäure-äthylester (III)

1 g Propargyl-p-amino-benzoesäure-äthylester wird in 20 ccm 25-proc. Schwefelsäure mit 0,1 g Quecksilbersulfat bei Zimmertemperatur geschüttelt. Ein Teil bleibt ungelöst. Nach 3 Tagen mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt. Der gelbe Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und in 45 ccm kalter, etwa 8-proc. Sodalösung suspendiert. Nach 30 Min. wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Man erhält einen grauen quecksilberhaltigen Niederschlag; 0,9 g vom Schmp. 92,5—94,5°. Dabei bleibt die Schmelze trübe. Aus 280 ccm kochendem Wasser erhält man nach Filtration 0,43 g weiße Nadeln = 39,2% d. Th. vom Schmp. 92.5—94,5°.

$C_{12}H_{15}O_3N$ (221)	Ber.	C 65,2	H 6,78	N 6,33
	Gef.	» 64,73	» 6,81	» 6,37

Acetonyl-p-amino-benzoesäure (IV)

12 g Propargyl-p-amino-benzoesäure werden mit 1,2 g Quecksilbersulfat in 50 ccm 50-proc. Schwefelsäure 5 Tage bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann wird filtriert und mit Wasser auf 360 ccm verdünnt. Die ausgefallene Säure wird mit Wasser gewaschen. 9,3 g = 74,5% d. Th., Schmp. 186—189°. Aus 2 l Wasser wird umkristallisiert, und man erhält 7,7 g = 61,6% d. Th. hellbraunes Reinprodukt vom Schmp. 192—193° u. Z.

$C_{10}H_{11}O_3N$ (193)	Ber.	C 62,2	H 5,7	N 7,25
	Gef.	» 62,09	» 5,75	» 7,23

Zur weiteren Reinigung wird in Tetrahydrofuran gelöst, mit Kohle aufgekocht, warm 2-mal filtriert und nach Einengen mit Petroläther gefällt. Nach Wiederholung der Behandlung erhält man ein weißes Pulver vom Schmp. 192—193° u. Z.

	Gef.	C 62,14	H 5,73	N 7,28

Da der angegebene Schmp. nicht mit dem der Literatur[10]) übereinstimmt (207—210° u. Z.), wurde die Reinheit der Säure durch Verseifung ihres Äthylesters (III) geprüft. Die Verseifung in 5-proc. Schwefelsäure erwies sich als ungeeignet, doch war die alkalische Verseifung befriedigend.

0,8 g III werden in 10 ccm 0,5 n 50-proc. methanolischer NaOH am Rückfluß erhitzt. Bei Beginn des Siedens hat sich alles gelöst. Nach 40 Min. wird abgekühlt, von sehr wenig Flocken filtriert, mit einigen Tropfen konz. HCl angesäuert und der hellgelbe Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen. 0,515 g = 73,5% d. Th. mit Schmp. 187—191° u. Z.; aus 350 ccm Wasser 0,36 g = 51,3% d. Th., hellbraune Kristalle, Schmp. 191,5—192,5° u. Z.

Reindarstellung der Propargyl-p-amino-benzoesäure

In der angegebenen Vorschrift[1]) war die schwachgelbe Propargyl-p-amino-benzoesäure mit dem unscharfen Schmelzbereich 164,5—167° beschrieben worden. Der Kohlenstoffwert (69,05 statt 68,60) zeigte an, daß das Produkt noch nicht rein war. Es erwies sich als ein Gemisch von Mono- mit Di-propargyl-p-aminobenzoesäure, das schon bei einer geringen Beimischung der letzteren eine erhebliche Depression des Schmp. bewirkt. Die Säure wurde durch Verseifung ihres leicht rein darzustellenden Esters gewonnen.

0,5 g Propargyl-p-amino-benzoesäure-äthylester werden mit 50 ccm HCl (1:2) eine Stunde am Rückfluß gekocht. Dann wird mit Soda alkalisiert und die verbleibende Trübung mit Äther ausgezogen. Die alkalische Lösung wird mit HCl angesäuert und der fast weiße Niederschlag mit Wasser gewaschen. Aus Wasser erhält man lange weiße Nadeln mit Schmp. 182,5—183,5°.

Ber.	C 68,6	H 5,14	N 8,00
Gef.	» 68,59	» 5,21	» 8,24

N-Acetyl-acetonyl-anilin

1 g I wird in 5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst. Nach anfänglicher Selbsterwärmung wird die Lösung 40 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten und dann mit Wasser auf 50 ccm verdünnt. Nach Erwärmen wird von einer sehr geringen Menge braunen Rückstands dekantiert und i. V. eingedampft. Nach 2-mal. Aufnehmen mit Wasser wird zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Benzin ausgekocht. Nach Filtration von braunem Rückstand wird auf —5° gekühlt. Nach Umkristallisation aus Benzin erhält man 0,95 g = 74% d. Th. weiße Nadeln vom Schmp. 79,5—80°.

$C_{11}H_{13}O_2N$ (191)	Ber.	C 69,1	H 6,8	N 7,33	Acetyl 22,5
	Gef.	» 68,87	» 6,88	» 7,23	» 25,3

N-Acetyl-acetonyl-p-toluidin

3,8 g II werden in 20 ccm Essigsäureanhydrid nach anfänglicher Selbsterwärmung 2 Tage bei Zimmertemperatur gehalten. Dann wird mit Wasser auf 150 ccm verdünnt und i. V. eingedampft. Nach 2-mal. Aufnehmen mit Methanol und Eindampfen wird der Rückstand i. V. 2-mal destilliert. Sdp. 178,5—179°/11, fast farblose Flüssigkeit.

$C_{12}H_{15}O_2N$ (205)	Ber.	C 70,2	H 7,32	N 6,82	Acetyl 20,97
	Gef.	» 70,13	» 7,45	» 6,86	» 22,2

N-Acetyl-acetonyl-p-amino-benzoesäure-äthylester

5,0 g III und 15 ccm Essigsäureanhydrid werden 1 Stunde auf 110—130° erhitzt. Dann wird mit Wasser auf 150 ccm aufgefüllt, aufgekocht, von Schmieren filtriert und i. V. zur Trockne gedampft. Die verbleibende zähe braune Flüssigkeit wird i. V. 2-mal destilliert. Sdp. 191—192°/1,5; 3,2 g = 61% d. Th.; zähe, hellgelbe Flüssigkeit.

$C_{14}H_{17}O_4N$ (263)	Ber.	C 63,8	H 6,46	N 5,32	Acetyl 16,35
	Gef.	» 63,31	» 6,61	» 5,30	„ 17,2

N-Acetyl-acetonyl-p-amino-benzoesäure

4,5 g IV werden in 23 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stunden auf 105—125° erhitzt. Dann wird mit Wasser auf 250 ccm verdünnt, aufgekocht, von kohligem Rückstand filtriert und i. V. zur Trockne gedampft. Der braune Sirup wird mit Kohle in Wasser aufgekocht, filtriert und die Lösung i. V. zur Trockne gedampft.

Der honiggelbe Sirup wird 8-mal mit insgesamt $1^3/_4$ l kochendem Benzin extrahiert; dabei wird der Rückstand zunehmend fester. 4,22 g = 77% d. Th. Rohprodukt. Der Rückstand wird in 150 ccm siedendem Tetrahydrofuran gelöst, von braunem Rückstand abfiltriert, das Filtrat eingeengt und mit Petroläther gefällt. Blaßgelbes Pulver 3,83 g = 69,9% d. Th., Schmp. 115—123°. Dieses wird 3-mal mit Kohle in Tetrahydrofuran aufgekocht, filtriert und nach Einengen mit Petroläther gefällt. Dann wird 2-mal aus Benzol umkristallisiert. Da das Kristallbenzol beim Trocknen schwer zu entfernen ist, wird aus Benzol/Benzin kristallisiert und mit Petroläther gewaschen. Nach Trocknung bei 0,5 mm, 100°, 6 Stunden erhält man 3,5 g = 64% d. Th. weiße Nadeln vom Schmp. 131—132°.

$C_{12}H_{13}O_4N$ (235)	Ber.	C 61,25	H 5,53	N 5,96	Acetyl 18,3
	Gef.	» 61,26	» 5,66	» 5,98	» 19,3

Phenyl-osazon des Methyl-glyoxals

5,2 g Phenylhydrazin werden zur Mischung von 3 g I, 80 ccm Wasser, 2 g Natriumacetat und 6 ccm Eisessig gegeben und auf dem Wasserbad erhitzt. Nach etwa 30 Min. wird die anfangs milchige Trübung dunkel, und das Ungelöste erstarrt an der Oberfläche. Nach 5 Stunden ist alles Ungelöste zu einer krümeligen Masse erstarrt. Man streicht auf Ton ab, löst das braune Produkt in Alkohol, kocht mit Kohle auf, wiederholt die Prozedur, filtriert, engt auf ein Viertel ein und erhält nach Abkühlen ein hellbraunes Pulver vom Schmp. 142—144°. Nach Umkristallisation aus Alkohol, dann aus Benzin, hellgelbe Nadeln vom Schmp. 146—147°. (Die Schmelzpunkte der Literatur schwanken von 143—154°.)

p-Nitrophenyl-osazon des Methyl-glyoxals

0,7 g p-Nitrophenyl-hydrazin werden in 40 ccm 30-proc. Essigsäure heiß gelöst und filtriert. Zur warmen Lösung wird die Lösung von 0,4 g I in 20 ccm 20-proc. Essigsäure gegeben. Es bildet sich nach einigen Sekunden eine rote Fällung, die sich z. T. als karmesinrote Nadeln absetzt. Nach Umkristallisation aus Nitrobenzol/Toluol Schmp. 284,5—285,5° u. Z. (Die Schmelzpunkte der Literatur schwanken von 277—304°.) Das Osazon ist schwer lösungsmittelfrei zu erhalten.

$C_{15}H_{14}O_4N_6$ (342)	Ber.	C 52,6	H 4,1	N 24,5
	Gef.	» 51,95	» 4,78	» 23,7

N-Acetyl-acetonyl-anilin-p-nitrophenylhydrazon

0,9 g N-Acetyl-acetonyl-anilin werden in 15 ccm 33-proc. Alkohol gelöst und zur Lösung von 1,4 g p-Nitrophenylhydrazin in 20 ccm 40-proc. Essigsäure bei 60° gegeben. Sofortige Fällung eines gelben Niederschlags. Dieser wird mit Essigsäure, dann mit Wasser gewaschen und aus 50-proc. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 184—185,5°.

$C_{17}H_{18}O_3N_4$ (326)	Ber.	C 62,5	H 5,52	N 17,2	Acetyl 13,2
	Gef.	» 62,43	» 5,63	» 17,16	» 15,9

N-Acetyl-acetonyl-p-toluidin-p-nitrophenylhydrazon

wird auf analoge Weise dargestellt. Gelbe Kristalle. Schmp. 184—184,5°.

$C_{18}H_{20}O_3N_4$ (340)	Ber.	C 63,5	H 5,88	N 16,47	Acetyl 12,6
	Gef.	» 63,53	» 5,99	» 16,50	» 10,9

N-Acetyl-acetonyl-p-amino-benzoesäure-äthylester-p-nitrophenylhydrazon

Gelbe Kristalle vom Schmp. 140,5—141,5°.

$C_{20}H_{22}O_5N_4$ (398)	Ber.	C 60,3	H 5,53	N 14,08	Acetyl 10,8
	Gef.	» 60,26	» 5,53	» 14,02	» 11,7

N-Acetyl-acetonyl-p-amino-benzoesäure-p-nitrophenylhydrazon

Die Lösung von 0,5 g Acetylverbindung in 10 ccm 40-proc. Essigsäure wird bei 40° zur Lösung von 0,39 g p-Nitrophenylhydrazin in 15 ccm 40-proc. Essigsäure gegeben. Das Hydrazon scheidet sich beim Erkalten kristallin aus. Man erhält 0,715 g = 90,5% d. Th. eines orangefarbenen Rohproduktes, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 40-proc. Alkohol den Schmp. 215,0—215,5° u. Z. hat.

$C_{18}H_{18}O_5N_4$ (370)	Ber.	C 58,3	H 4,87	N 15,15	Acetyl 11,6
	Gef.	» 57,78	» 5,03	» 15,01	» 13,2

Acetonyl-anilin-semicarbazon

0,6 g I werden in 7 ccm Alkohol gelöst und mit 0,6 g Semicarbazid·HCl und 0,8 g Natriumacetat in 3 ccm Wasser versetzt und am Rückfluß 6 Stunden erhitzt. Der sich abscheidende körnige Niederschlag nimmt nach Abkühlen und Verdünnen mit Wasser auf 35 ccm etwas zu. Nach 2-mal. Umkristallisieren aus Benzol erhält man das weiße Reinprodukt vom Schmp. 163—164°.

$C_{10}H_{14}ON_4$ (206)	Ber.	C 58,3	H 6,79	N 27,15
	Gef.	» 58,67	» 6,84	» 26,56

Acetonyl-p-toluidin-semicarbazon

In gleicher Weise dargestellt. Schmp. 180—180,5°.

$C_{11}H_{16}ON_4$ (220)	Ber.	C 60,0	H 7,28	N 25,45
	Gef.	» 60,54	» 7,42	» 25,48

Acetonyl-p-amino-benzoesäure-äthylester-semicarbazon

Nach 2-mal. Umkristallisieren aus 50-proc. Alkohol weiße Kristalle vom Schmp. 196,5—197,5°.

$C_{13}H_{18}O_3N_4$ (278)	Ber.	C 56,1	H 6,48	N 20,15
	Gef.	» 56,18	» 6,54	» 19,46

Acetonyl-p-amino-benzoesäure-semicarbazon

1 g der Säure wird in 20 ccm Wasser mit der berechneten Menge $NaHCO_3$ unter Erwärmen gelöst, dazu wird bei Zimmertemperatur die mit $NaHCO_3$ auf p_H 8 gebrachte Lösung von 1,2 g Semicarbazid·HCl in 30 ccm Wasser gegeben. Aus der klaren gelben Lösung scheidet sich in 2 Tagen ein gelber feiner Niederschlag aus, von dem abgenutscht wird. Aus dem Filtrat fällt nach Ansäuern mit HCl das Rohprodukt, das nach 2-mal. Umfällen aus Bicarbonat-Lösung mit HCl, Waschen mit Wasser ein schwach gelbliches Pulver vom Schmp. 201° u. Z. ergibt.

$C_{11}H_{14}O_3N_4$ (250)	Ber.	C 52,81	H 5,6	N 22,4
	Gef.	» 52,48	» 5,67	» 21,70

Methyl-glyoxal-bis-semicarbazon

1 g I wird in 20 ccm 50-proc. Alkohol gelöst und mit der Lösung von 3 g Semicarbazid·HCl in 10 ccm Wasser versetzt. Die Lösung wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der ausgeschiedene gelbliche Niederschlag wird mehrmals aus viel Wasser, dann aus Eisessig umkristallisiert und ergibt ein fast weißes Pulver vom Schmp. 249° u. Z. (Schmp. der Literatur schwankt von 252—257°.)

$C_5H_9O_2N_6$ (186)	Ber.	C 32,25	H 5,38	N 45,16
	Gef.	» 32,07	» 5,56	» 44,40

2-Methyl-indol

2,5 g I werden mit 2,5 g Anilin·HBr und 15 g Anilin 2 Stunden auf 180° erhitzt. Nach der anfänglichen stürmischen Wasserentwicklung tritt starker Skatolgeruch auf, der gegen Ende der Reaktion schwächer und von Isonitrilgeruch begleitet wird. Nach Abkühlen wird mit 20 ccm Alkohol aufgenommen und die Lösung in 220 ccm n/1-HCl gegossen und geschüttelt. Dann wird 3-mal mit insgesamt 200 ccm Äther extrahiert, wobei ein Teil der Harze nicht in den Äther geht. Die Ätherauszüge werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. V. der Äther vertrieben. Der nach Isonitril und kaum mehr nach Skatol riechende Rückstand wird mit Wasserdampf destilliert, bis das übergehende Wasser mit Pikrinsäure keine Fällung mehr gibt. Das Destillat (275—300 ccm) wird aufgekocht, von Spuren Öl filtriert und mit 12,5 ccm konz. HCl, dann mit 375 ccm kalt gesättigter Pikrinsäurelösung versetzt. Man erhält 1,7 g = 28% hellrotes Rohpikrat. Es wird mit 15 ccm konz. Ammoniaklösung versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Aus dem Destillat erhält man fast weiße Nadeln, die aus Benzin 0,220 g Blättchen = 9,7% d. Th. 2-Methyl-indol vom Schmp. 59—60° ergeben.

(Mitteilungen aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover)

(Eingelaufen am 16. September 1952)

Über die Anlagerungsverbindungen von Aminen an α-Nitro-stilben

Über aliphatische Nitroverbindungen I

Von *Alfred Dornow* und *Friedrich Boberg**)

Bei der Umlagerung des α-(2-Nitro-1-methoxy-1,2-diphenyl-äthans) in die diastereomere β-Form mit Aminen als Katalysatoren haben wir das Auftreten eines Nebenproduktes beobachtet, das besonders reichlich durch Erhitzen des α-(2-Nitro-1-methoxy-1,2-diphenyl-äthans, in alkoholischer Lösung mit Piperidin entstand[1]). Dieser Stoff erwies sich jetzt als das bereits von E. P. Kohler und G. R. Barrett[2]) beschriebene Triphenyl-isoxazolin-oxyd.

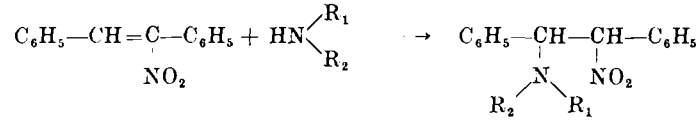
Bei der Aufklärung des genannten Nebenproduktes stellten wir fest, daß Amine mit α-Nitro-stilben Anlagerungsverbindungen

*) Die Durchführung dieser Arbeit wurde durch die Gewährung eines „Liebig-Stipendiums" ermöglicht. Wir möchten dem Kuratorium des „Fonds zur Förderung der Chemie" an dieser Stelle dafür unseren Dank aussprechen.

[1]) B. **83**, 261 (1950).

[2]) Am. Soc. **46**, 2105—2113 (1924).

bilden, die in bezug auf ihre Beständigkeit ein unterschiedliches Verhalten aufweisen.



I $R_1R_2NH = C_5H_{10}NH$; II $R_1 = C_6H_5$; $R_2 = H$;
III $R_1 = p\text{-}CH_3C_6H_4$; $R_2 = H$.

Die Umsetzung von aliphatischen Aminen mit α-Nitro-stilben führt in abs. alkoholischer Lösung schon bei Zimmertemperatur zum Triphenyl-isoxazolin-oxyd und Triphenyl-isoxazol. Auch Piperidin und α-Nitro-stilben ergeben die gleichen Verbindungen, während in Ligroin sich zunächst ein anderes, zwar unbeständiges Reaktionsprodukt bildet, das beim Umkristallisieren aus Äthanol wieder Triphenyl-isoxazolin-oxyd, durch wenig Triphenyl-isoxazol verunreinigt, liefert.

Dieses Verhalten macht es wahrscheinlich, daß die Bildung der genannten Isoxazol-Derivate aus α-Nitro-stilben und Piperidin über das Addukt verläuft; Salzbildung an der Nitro-Gruppe kann hier nicht vorliegen, da die Nitro-Gruppe an einem tertiären C-Atom gebunden ist.

Durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf α-Nitro-stilben hat bereits D. E. Worall[3]) das Triphenyl-isoxazolin-oxyd dargestellt. Danach reagiert alkoholisches Ammoniak nur in Anwesenheit geringer Mengen Wasser, die die Hydrolyse des α-Nitro-stilbens in Benzaldehyd und Phenyl-nitromethan einleiten sollen, während bei den von uns durchgeführten Versuchen wasserfrei gearbeitet wurde.

Die Addukte anderer aliphatischer Amine an α-Nitro-stilben können trotz vielfacher Veränderungen der Reaktionsbedingungen jedoch nicht erhalten werden.

Dagegen bilden Anilin und p-Toluidin mit α-Nitro-stilben beständigere Addukte, die sich durch vorsichtiges Umkristallisieren aus Ligroin analysenrein darstellen lassen.

Einen ähnlichen Unterschied in der Beständigkeit hat D. E. Worral[4]) bei den Anlagerungsverbindungen von Aminen an β-Nitro-styrol festgestellt. Nach seinen Angaben ist Piperidin das einzige aliphatische Amin, das mit dem genannten Nitro-olefin ein Addukt bildet, das allerdings bedeutend beständiger ist als das von uns aus Piperidin und α-Nitro-stilben erhaltene.

Die zuletzt genannten Addukte von Anilin und p-Toluidin können auch in guter Ausbeute durch Umsetzung von Phenyl-nitromethan mit den entsprechenden Schiffschen Basen in Gegenwart eines

[3]) Am. Soc. **57**, 2299 (1935).
[4]) Am. Soc. **49**, 1598 (1927).

basischen Katalysators, am besten Diäthylamin, dargestellt werden. Darüber hinaus untersuchten wir die Umsetzung von Phenyl-nitromethan mit weiteren Schiffschen Basen.

$$R_1\text{—}CH\text{=}N\text{—}R_2 + H_5C_6\text{—}CH_2\text{—}NO_2 \rightarrow R_1\text{—}\underset{\displaystyle H_5C_6\text{—}CH\text{—}NO_2}{\underset{|}{CH}}\text{—}NH\text{—}R_2$$

IV R_1 u. $R_2 = C_6H_5$, V $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = p\text{-}CH_3C_6H_4$
VI—VIII $R_1 = o\text{-}, m\text{-}, p\text{-}NO_2C_6H_4$, $R_2 = C_6H_5$
IX $R_1 = m\text{-}NO_2C_6H_4$, $R_2 = p\text{-}CH_3C_6H_4$

Die Addukte von Phenyl-nitromethan an o-, m- und besonders an p-Nitrobenzal-anilin (III—V) sind beständiger als die übrigen; die p-Verbindung kristallisiert selbst nach längerem Erhitzen in alkoholischer Lösung beim Abkühlen unverändert wieder aus, während die übrigen Addukte (IV, V, IX) sich nur durch vorsichtiges Umkristallisieren aus Ligroin analysenrein darstellen lassen.

Aus Phenyl-nitromethan und Benzal-p-phenetidin, Anisal-anilin, Anisal-p-phenetidin, o-Chlor-benzal-anilin, Benzal-o-nitranilin, Benzal-m-nitranilin, Benzal-p-nitranilin und Benzal-α-naphthylamin konnten unter den gleichen oder veränderten Versuchsbedingungen keine Addukte erhalten werden.

Die Umsetzung von Benzal-methylamin und Phenyl-nitromethan erschien uns von besonderem Interesse, da das Auftreten der Schiffschen Base selbst und des Adduktes mit dem Nitroalkan als Zwischenprodukt bei der Kondensation von Benzaldehyd mit Phenyl-nitromethan[6]) unter dem Einfluß von Methylamin als Katalysator in Erwägung zu ziehen ist[5]). In der Tat kann bei der Kondensation von Benzaldehyd mit Phenyl-nitromethan unter gleichen Reaktionsbedingungen Benzal-methylamin an Stelle von Methylamin als Katalysator Verwendung finden. Äquimolekulare Mengen von Benzal-methylamin und Phenyl-nitromethan ergeben jedoch gleich wieder Triphenyl-isoxazolin-oxyd und Triphenyl-isoxazol.

Da auch die Umsetzung von α-Nitro-stilben mit Methylamin zu den gleichen Isoxazol-Derivaten führt, kann man das Addukt in beiden Fällen als erstes, nicht faßbares Reaktionsprodukt annehmen:

$$C_6H_5\cdot CH{:}N\cdot CH_3 + H_5C_6\cdot CH_2\cdot NO_2 \rightarrow C_6H_5\cdot CH\cdot NH\cdot CH_3 \leftarrow C_6H_5\cdot \underset{|}{CH} + H_2N\cdot CH_3$$

$$\swarrow\ H_5C_6\text{—}CH\text{—}NO_2 \qquad H_5C_6\text{—}C\text{—}NO_2$$

Triphenyl-isoxazolin-oxyd + Triphenyl-isoxazol

Über die Isolierung des Adduktes einer anderen Nitro-Verbindung an Benzal-methylamin wird in Kürze in dieser Zeitschrift berichtet werden.

---

[5]) Siehe dazu D. E. Worrall, Am. Soc. **56**, 1556 (1934); H. B. Hass und E. F. Riley, Chem. Rev. **32**, 409 (1943).

[6]) E. Knoevenagel und L. Walter, B. **37**, 4508 (1905).

Die katalytische Hydrierung des relativ unbeständigen 1-Nitro-2-anilino-1,2-diphenyl-äthans (Formel II) in Äthanol mit Platin führte nicht zu dem erwarteten Diamin[7]). Als Reaktionsprodukt wurde ein aminartig riechendes Öl erhalten, dessen Konstitution bisher nicht aufgeklärt werden konnte. Die bei einer hydrierenden Aufspaltung des Moleküls zu erwartenden Verbindungen Diphenyl-äthylamin, Benzylamin und Anilin, beziehungsweise die genannten kernhydrierten Verbindungen liegen nicht vor, wie aus der Analyse hervorgeht.

Benzylamin und Diphenyl-äthylamin lassen sich leicht aus Phenyl-nitromethan und α-Nitro-stilben durch Hydrierung mit $LiAlH_4$ in ätherischer Lösung darstellen. Die Doppelbindung des α-Nitro-stilbens wird dabei also glatt hydriert[8]).

Die als Ausgangsmaterial für die Anlagerungsversuche benötigten Schiffschen Basen wurden durch Erhitzen äquimolekularer Mengen von Amin und Aldehyd in benzolischer Lösung unter gleichzeitigem Abdestillieren des Kondensationswassers gewonnen. Bei der Umsetzung der Nitramine muß ein Überschuß an Benzaldehyd angewendet werden, da man sonst uneinheitlich schmelzende Reaktionsprodukte erhält, die wahrscheinlich durch die Anlagerungsverbindungen der Amine an die Schiffschen Basen verunreinigt sind, z. B.

$$\begin{array}{l} H_5C_6CH{-}NHC_6H_4NO_2\,(o\text{-}) \\ \quad\quad\quad\

Das Addukt ist sehr unbeständig, beim Stehen an der Luft tritt bereits nach wenigen Minuten Zersetzung unter Bildung einer gelben Schmiere ein. Unter Stickstoff eingeschmolzen kann die Substanz 2 Tage unter Lichtausschluß aufbewahrt werden. Es wurde kein zum Umkristallisieren geeignetes Lösungsmittel gefunden.

Triphenyl-isoxazolin-oxyd

a) Aus 1-Nitro-2-piperidino-1,2-diphenyl-äthan. 2 g dieser Verbindung (siehe oben) werden in 12 ccm Äthanol heiß gelöst. Beim Abkühlen kristallisieren aus der gelben Lösung 0,6 g Triphenyl-isoxazolin-oxyd vom Schmp. 152—153° aus. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 156°. Ausbeute 59% d. Th.

b) Aus α-Nitro-stilben und Piperidin. Zu einer Lösung von 5,0 g Piperidin in 100 ccm abs. Äthanol werden unter Rühren 11,3 g α-Nitro-stilben gegeben. Nach $^1/_2$-stündigem Rühren ist alles Nitro-stilben in Lösung gegangen. Man läßt das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und saugt das ausgefallene Triphenyl-isoxazolin-oxyd ab. Nach dem Waschen mit Äther und Trocknen an der Luft werden 4,7 g vom Schmp. 152—155° erhalten. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 156°.

Beide Reaktionsprodukte sind durch wenig Triphenyl-isoxazol verunreinigt, das beim Auskochen mit Aceton ungelöst zurück bleibt; Schmp. 212°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton kann der angegebene Schmp. von 160° erreicht werden. Der Mischschmp. mit einem nach Kohler und Barret dargestellten Präparat zeigte keine Depression.

$C_{21}H_{17}O_2N$ (315,36) Ber. N 4,44, Gef. N 4,59

1-Nitro-2-anilino-1,2-diphenyl-äthan

a) Aus α-Nitro-stilben und Anilin. Zu einer Suspension von 5,6 g α-Nitro-stilben in 25 ccm abs. Äthanol werden 4,7 g Anilin gegeben. Beim Stehen bei Zimmertemperatur geht das Nitro-olefin allmählich in Lösung. Die auskristallisierte Anlagerungsverbindung wird nach 2-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur scharf abgesaugt und mit Äthanol rein weiß gewaschen. Ausbeute 7,2 g = 90,5% d. Th.; Schmp. 123—124° (Zers.).

b) Aus Benzal-anilin und Phenyl-nitromethan. Zu einer Lösung von 9,1 g Benzal-anilin in 60 ccm abs. Äthanol werden unter Eiskühlung 10,3 g Phenyl-nitromethan und 0,5 ccm Diäthylamin gegeben. Nach 3-tägigem Stehen im Eisschrank beginnt die Abscheidung der weißen Anlagerungsverbindung, die nach 10 Tagen abgesaugt und mit Äthanol rein weiß gewaschen wird. Ausbeute 14,5 g = 91% d. Th.; Schmp. 117—118,5°.

Zur Analyse wird eine kleine Menge der Substanz in Ligroin kurz erhitzt. Man filtriert dann sofort vom Ungelösen ab und kühlt das Filtrat. Das auskristallisierte Addukt hat nach 2-maliger Wiederholung der Operation einen Schmp. von 124° (Zers.). Die umkristallisierte Verbindung ist haltbar, während sich das Rohprodukt nach einigen Tagen zersetzt.

$C_{20}H_{18}O_2N_2$ (318,36) Ber. N 8,80, Gef. N 8,61

1-Nitro-2-(p-toluidino)-1,2-diphenyl-äthan

a) Aus p-Toluïdin und α-Nitro-stilben. Zu einer auf 40° erwärmten Lösung von 5,6 g α-Nitro-stilben in 100 ccm Ligroin werden 3,0 g p-Toluidin gegeben. Beim Abkühlen scheidet sich zunächst wenig α-Nitro-stilben feinkristallin wieder aus, das jedoch über Nacht wieder in Lösung geht. Nach 5-täg. Stehen bei Zimmertemperatur beginnt die Abscheidung der Anlagerungsverbindung; sie wird nach weiteren 8 Tagen abgesaugt und mit Ligroin gewaschen. Ausbeute 2,4 g = 29% d. Th.; Schmp. 108—110° (Zers.).

b) Aus Phenyl-nitromethan und Benzal-p-toluidin. Zu einer Lösung von 4,9 g Benzal-p-toluidin[9]) in 25 ccm abs. Äthanol werden unter Eiskühlung 4,1 g Phenyl-nitromethan und 0,25 ccm Diäthylamin gegeben. Nach 5-täg. Stehen im Eisschrank wird die auskristallisierte Anlagerungsverbindung abgesaugt. Ausbeute 5,2 g = 63% d. Th.; Schmp. 100—104° (Zers.). Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin Schmp. 110°.

Bei Durchführung der Umsetzung bei Zimmertemperatur fällt die Ausbeute auf 36%.

$C_{21}H_{19}O_2N_2$ (331,38) Ber. N 8,46, Gef. N 8,64

1-Nitro-2-(p-toluidino)-1-phenyl-2-(m-nitro-phenyl)-äthan

Zu einer heißen Lösung von 6,0 g m-Nitrobenzal-(p-toluidin)[10]) in 75 ccm abs. Äthanol werden 4,1 g Phenyl-nitromethan und 0,25 ccm Diäthylamin gegeben. Die Anlagerungsverbindung wird nach 2 Tagen abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausbeute 4,9 g = 52% d. Th.; Schmp. 124° (Zers.).

Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin schmilzt das Addukt bei 135° unter Zersetzung.

$C_{21}H_{19}N_3O_4$ (377,38) Ber. C 66,83 H 5,06
Gef. » 67,16 » 4,83

Beim Umkristallisieren ist längeres Erhitzen zu vermeiden, da sonst neben der gelben Anlagerungsverbindung eine weiße Substanz vom Schmp. 157—159° auftritt, die nicht näher untersucht wurde.

1-Nitro-2-anilino-1-phenyl-1-(o-nitro-phenyl)-äthan

Zu einer heißen Lösung von 5,7 g o-Nitro-benzal-anilin in 50 ccm abs. Äthanol werden 4,1 g Phenyl-nitromethan und 0,25 ccm Diäthylamin gegeben. Nach dem Abkühlen setzt nach 3-stündigem Stehen die Ausscheidung der gelben Anlagerungsverbindung ein. Nach 2 Tagen wird das Addukt abgesaugt. Ausbeute 6,7 g = 74% d. Th.; Schmp. 137°.

Beim Umkristallisieren aus Benzol steigt der Schmp. auf 139°.

$C_{20}H_{17}O_4N_3$ (363,36) Ber. N 11,56, Gef. N 11,62

1-Nitro-2-anilino-1-phenyl-2-(m-nitro-phenyl)-äthan

5,7 g m-Nitro-benzal-anilin wurden mit 4,1 g Phenylnitromethan wie im vorigen Versuch umgesetzt. Ausbeute 6,8 g = 75% d. Th.; Schmp. 127° (aus Benzol).

$C_{20}H_{17}O_4N_3$ (363,36) Ber. N 11,56, Gef. N 11,47

1-Nitro-2-anilino-1-phenyl-2-(p-nitro-phenyl)-äthan

5,7 g p-Nitro-benzal-anilin werden mit 4,1 g Phenylnitromethan und 0,25 ccm Piperidin in 75 ccm abs. Äthanol wie bei der o-Verbindung beschrieben umgesetzt. Ausbeute 7,2 g = 79% d. Th.

Nach 3-maligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 144°.

$C_{20}H_{17}O_4N_3$ (363,36) Ber. N 11,56, Gef. N 11,88

Katalytische Hydrierung des 1-Nitro-2-anilino-1,2-diphenyl-äthans

Eine Suspension von 6,7 g dieser Verbindung in 100 ccm abs. Isopropylalkohol wird nach Zugabe von 0,2 g Adams-Katalysator hydriert. Nach 8 Stunden sind 2000 ccm, über Nacht weitere 230 ccm Wasserstoff aufgenommen; dann ist keine weitere nennenswerte Wasserstoffaufnahme mehr festzustellen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. V. abdestilliert. Es hinterbleibt ein farbloses Öl, das in 120 ccm Benzol mit 6 g p-Nitro-benzoylchlorid umgesetzt wird. Nachdem die Hauptreaktion vorüber ist, wird noch $^1/_2$ Stunde

[9]) A. Hantzsch und O. Schwab, B. **34**, 825 (1901).
[10]) F. Ullmann, B. **36**, 1024 (1903).

auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Das schwach fluoreszierende Reaktionsprodukt hat einen Schmp. von 214°, auch nach der Umkristallisation aus Alkohol. Ausbeute 3,3 g.

Gef. C 64,37, 64,25; H 4,21, 4,36; N 11,28, 11,36

4-Nitro-benzoyl-benzylamin

In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler und mechanischem Rührwerk gibt man zu einer Lösung von 6,9 g Phenylnitromethan in 75 ccm Äther allmählich etwas mehr als die berechnete Menge einer ätherischen Lösung von Lithium-aluminium-hydrid, so daß deutlicher Ätherrückfluß festzustellen ist. Nachdem die Reduktionslösung zugetropft ist, wird noch 1 Stunde weitergerührt und das Reaktionsgemisch anschließend vorsichtig mit Wasser zersetzt. Man dekantiert die ätherische Lösung von den Hydroxyden ab und wäscht diese 2-mal mit je 50 ccm Äther nach. Nach dem Trocknen der vereinigten ätherischen Lösungen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers bleibt das Benzylamin als farbloses Öl zurück. Ausbeute 5,0 g = 91% d. Th.; Sdp. 70—72°/11.

Zur rohen Base wird eine Lösung von 5 g p-Nitrobenzoylchlorid in 110 ccm Benzol gegeben. Die Umsetzung wird durch $^1/_2$-stündiges Kochen zu Ende geführt. Beim Abkühlen kristallisieren 11 g 4-Nitro-benzoyl-benzylamin vom Schmp. 140° aus. Ausbeute 11 g = 85% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol steigt der Schmp. auf 142°. L. Rügheimer[11]) gibt einen Schmp. von 141—143° an.

4-Nitro-benzoyl-diphenyl-äthylamin

11,25 g α-Nitro-stilben werden in ätherischer Lösung wie im vorigen Versuch beschrieben mit $AlLiH_4$ hydriert. Das als farbloses Öl zurückbleibende Amin siedet bei 165—171°/11. Ausbeute 7,3 g = 74% d. Th.

3,5 g des Destillats werden mit einer Lösung von 3,5 g p-Nitrobenzoylchlorid in 60 ccm Benzol wie vorstehend beschrieben acyliert. Ausbeute 60% d. Th.; Schmp. 194° (aus Äthanol).

Ber. C 72,81 H 5,24
Gef. » 72,68 » 5,77

Di-(o-nitroanilino)-phenyl-methan

55,2 g o-Nitranilin werden mit 46,6 g frisch dest. Benzaldehyd in 90 ccm Benzol unter gleichzeitigem Abdestillieren des Wassers am Rückflußkühler erhitzt. Nach 5 Stunden haben sich 4,5 g Wasser abgeschieden; man saugt die beim Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle ab und engt das Filtrat auf 55 ccm ein. Die vereinigten Kristallfraktionen werden mit 400 ccm Benzol ausgekocht. Die beim Abkühlen aus der heißen Lösung auskristallisierende Fraktion schmilzt bei 156 bis 159°; aus ihr läßt sich durch mehrfaches Umkristallisieren aus Benzol noch wenig reine Substanz gewinnen. Der Filterrückstand besteht aus der fast reinen Verbindung, die nach 3-maligem Umkristallisieren aus Benzol einen Schmp. von 188—189° hat. Ausbeute 12 g.

$C_{19}H_{16}O_4N_4$ (364,35) Ber. C 62,63 H 4,43
Gef. » 62,58, 62,62 » 4,55, 4,60

o-Chlorbenzal-anilin, 70,3 g frisch i. V. dest. o-Chlorbenzaldehyd und 46,6 g Anilin werden in 150 ccm Benzol unter gleichzeitigem Abdestillieren des Wassers am Rückflußkühler erhitzt bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hat. Man destilliert das Lösungsmittel i. V. ab und unterwirft den Rückstand der Vakuumdestillation.

Ausbeute 94 g = 88% d. Th.; Sdp. 154°/1,5, 159°/3,5. Schmp. 26,5°[12]).

Benzal-p-toluidin wurde auf die gleiche Weise bereitet.

Ausbeute 85 g = 91% d. Th.; Sdp. 165°/5. Schmp. 32°[9]).

[11]) B. **49**, 596 (1916).

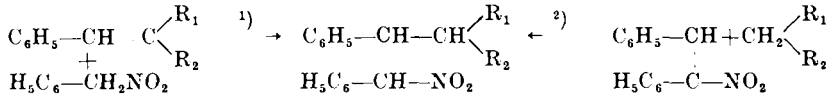
[12]) F. Bamberger und A. Müller, A. **313**, 118 (1900).

Über die Anlagerungsverbindungen von Substanzen mit aktiver Methylengruppe an α-Nitro-stilben

Über aliphatische Nitroverbindungen II

Von *Alfred Dornow* und *Friedrich Boberg**)

In Fortführung unserer Untersuchungen über Anlagerungsverbindungen des α-Nitro-stilbens[1,2]) wurden die Addukte aus α-Nitro-stilben und Verbindungen mit aktiver Methylengruppe dargestellt, die auf 2 Wegen zugänglich sind.



I $R_1 = CO_2C_2H_5$, $R_2 = CO_2C_2H_5$[3]); II $R_1 = COCH_3$, $R_2 = CO_2C_2H_5$;
III $R_1 = COCH_3$, $R_2 = COCH_3$; IV $R_1 = COC_6H_5$, $R_2 = COCH_3$;
V $R_1 = COC_6H_5$, $R_2 = CO_2C_2H_5$; VI $R_1 = COCH_3$, $R_2 = C_6H_5$

Phenyl-nitromethan reagiert mit den Kondensationsprodukten aus Benzaldehyd und Substanzen mit aktiver Methylengruppe in Gegenwart von Diäthylamin als Katalysator schon bei Zimmertemperatur unter Bildung der Addukte (Weg 1). Die Umsetzungen können mit oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden, beim Arbeiten in der Hitze sind die Ausbeuten schlechter. Als Nebenprodukte treten Triphenyl-isoxazolin-oxyd und Triphenyl-isoxazol auf.

Die Anlagerung von Phenyl-nitromethan an α-Cyanzimtsäureester ist dagegen unter den gleichen Reaktionsbedingungen nicht möglich, auch nach wochenlangem Stehenlassen der Reaktionspartner wurde der Ester unverändert zurückgewonnen.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Anlagerungsreaktionen des Phenylnitromethans verlaufen die Umsetzungen von Verbindungen mit aktiver Methylengruppe und α-Nitro-stilben (Weg 2) nicht so einheitlich; bei diesen Reaktionen sind einmal die Reaktionsbedingungen von entscheidender Bedeutung, zum anderen ist der

*) Die Durchführung dieser Arbeit wurde durch Gewährung eines „Liebig-Stipendiums" ermöglicht. Wir möchten dem Kuratorium des „Fonds zur Förderung der Chemie" an dieser Stelle dafür unseren Dank aussprechen.

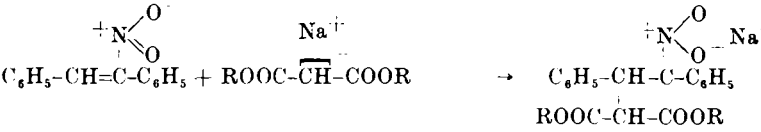
[1]) B. **83**, 261—264 (1950).

[2]) A. **578**, 94 (1952).

[3]) Am. Soc. **48**, 1770 (1926).

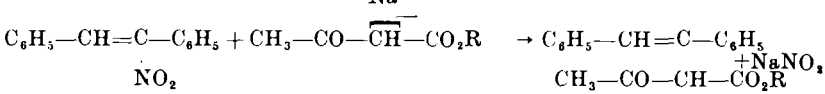
Reaktionsablauf von der zur Umsetzung verwendeten Methylenkomponente abhängig.

Wir untersuchten zunächst die Umsetzung der Natriumverbindung des Malonsäure-diäthylesters mit α-Nitro-stilben in der Erwartung, daß sie analog der Reaktion von Natrium-alkoholaten mit dem genannten Nitro-olefin verlaufen würde[1]). In der Tat läßt sich in diesem Falle das Addukt auf dem angeführten Wege, wenn auch in schlechter Ausbeute, darstellen. Bei der Umsetzung in abs. Äther entsteht zunächst ein wasserlösliches Reaktionsprodukt, das wahrscheinlich das Natrium-salz des Adduktes darstellt, welches durch 1,4-Addition entstanden ist:



Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung des Natrium-salzes scheidet sich ein farbloses Öl ab, das beim Kühlen kristallin erstarrt. Dieses verändert sich beim Aufbewahren bereits nach kurzer Zeit. Aus einer heißen alkoholischen Lösung kristallisiert das Addukt in schlechter Ausbeute aus; daneben entsteht ein nicht destillierbares Öl. Die Ausbeute an der Anlagerungsverbindung ist genau die gleiche, wenn die Umsetzung in abs. Äthanol bei 0° durchgeführt wird. Nach 6-tägigem Stehen hat sich das Addukt kristallin abgeschieden, während die Lösung wieder das nicht destillierbare Öl enthält. Nimmt man an, daß im ersten Versuch beim Ansäuern zunächst die freie *aci*-Verbindung entsteht, die sich beim Umkristallisieren aus warmem Alkohol zum Teil zersetzt und die zum Teil in die beständige Nitroverbindung umgelagert wird, so wäre bei dem zweiten Versuch, der ebenfalls bei 0° durchgeführt wurde, eine bessere Ausbeute zu erwarten gewesen. So muß wohl neben der Umlagerung in die beständige Nitro-Form in jedem Fall eine zweite, noch ungeklärte Reaktion ablaufen.

Bei der Umsetzung von α-Nitro-stilben mit Natrium-acetessigester wurde die Bildung von Natriumnitrit beobachtet. Als Reaktionsprodukt wird ein destillierbares Öl isoliert, das keinen Stickstoff mehr enthält. Der Analyse nach hätte eine Verbindung vorliegen können, die durch $NaNO_2$-Abspaltung aus beiden Komponenten, also Alkylierung des Acetessigesters, entstanden ist:



Das erhaltene Reaktionsprodukt hat jedoch gänzlich andere Eigenschaften, als man nach der angegebenen Formulierung erwarten muß. Eine Keto-Gruppe ist in ihm nicht nachzuweisen; es läßt sich nicht hydrieren und erleidet beim Kochen mit konz. Salzsäure, 25-proc. Schwefelsäure und wäßriger Kalilauge keine Veränderung..

Die Synthese der formulierten Verbindung aus α-Brom-stilben und Natrium-acetessigester gelang nicht. Während in alkoholischer Lösung auch nach stundenlangem Kochen am Rückflußkühler keine Umsetzung eintritt, bildet sich bei 200° im Bombenrohr Tolan; eine Alkylierung des Acetessigesters konnte auch hier nicht festgestellt werden.

Das von Wislicenus[4]) als Öl charakterisierte trans-α-Brom-stilben kann ohne Veränderung destilliert werden.

Außer bei der Umsetzung des Natrium-acetessig-esters mit α-Nitro-stilben wurde das Auftreten von Natriumnitrit bei den analogen Reaktionen mit Benzoyl-essigester, Benzoyl-aceton und Acetyl-aceton beobachtet. Die isolierten Reaktionsprodukte hatten jedoch keinen einheitlichen Sdp. und enthielten auch teilweise noch wenig Stickstoff. Cyan-essigester und Phenyl-aceton reagieren mit α-Nitro-stilben in der Weise, daß das Nitro-olefin bei Verwendung von 1 Mol Natrium-äthylat unter Bildung der Benzalverbindungen der Substanzen aufgespalten wird; daneben wird Phenyl-nitromethan isoliert:

$$C_6H_5{-}CH{=}\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}{-}C_6H_5 + \underset{\displaystyle CN}{\underset{|}{CH_2}}{-}CO_2R \longrightarrow C_6H_5{-}CH{=}\underset{\displaystyle CN}{\underset{|}{C}}{-}CO_2R + CH_2{-}C_6H_5 \quad (NO_2)$$

Verwendet man jedoch geringe Mengen Natrium-äthylat als Katalysator, so lassen sich auch auf diesem Wege die gewünschten Addukte mit Malonsäure-diäthylester, Acetessigester, Acetylaceton, Benzoyl-aceton, Benzoyl-essigester und Phenyl-aceton darstellen (Weg 2). Die Anlagerung von Malonester an α-Nitrostilben ist bereits von E. P. Kohler und G. R. Barrett[5]) beschrieben worden.

Setzt man unter den gleichen Versuchsbedingungen Acetessigsäure-äthylester mit α-Nitro-stilben um, so bildet sich das Addukt nur in schlechter Ausbeute, während als Hauptreaktionsprodukt ein gelbes, nicht einheitlich siedendes Öl anfällt, das ähnliche Eigenschaften besitzt, wie das aus Acetessigsäure-äthylester und α-Nitro-stilben mit der äquivalenten Menge Natrium-äthylat anfallende. Arbeitet man jedoch bei 0°, so kristallisiert beim Stehenlassen die Anlagerungsverbindung in guter Ausbeute aus. Das auf

[4]) J. Wislicenus und F. Seeler, B. **28**, 2694 (1895).
[5]) Am. Soc. **48**, 1773 (1926).

diesem Wege gewonnene Addukt ist jedoch stark durch Triphenyl-isoxazolin-oxyd und Triphenyl-isoxazol verunreinigt. Das Auftreten dieser Nebenprodukte unter den angegebenen Reaktionsbedingungen ist nach den Arbeiten von G. R. Barrett[6]) und D. E. Worrall[7]) nicht weiter verwunderlich.

Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol hat das Reaktionsprodukt den gleichen Schmp. wie das aus Benzal-acetessigester und Phenyl-nitromethan erhaltene; dagegen lieferte die Analyse für den Kohlenstoff wenig befriedigende Werte. Die Konstitution ist jedoch außer durch den Mischschmp. durch folgende Reaktionen sichergestellt. Mit Phenyl-hydrazin wird das gut kristallisierende Phenyl-hydrazon (VII) gebildet; das Pyrazolon konnte nicht nachgewiesen werden.

Mit Hydrazin entsteht dagegen neben dem Azin das Pyrazolon in brauchbarer Ausbeute.

Diese Reaktionen liefern den Beweis dafür, daß bei der Anlagerungsreaktion Bindung über das C-Atom des Acetessigsäure-äthylesters eingetreten ist. Die Annahme einer Bindung über das O-Atom war allerdings von vorneherein wenig wahrscheinlich; auch die Anlagerung von Phenol an α-Nitro-stilben war uns nicht gelungen.

Ebenso wie Acetessigsäure-äthylester reagiert auch Malonsäure-äthylester schon in der Kälte mit α-Nitro-stilben unter dem katalytischen Einfluß von Natrium-äthylat.

Während die Addition des Acetessigsäure-äthylesters immerhin noch in brauchbarer Ausbeute (42%) durchgeführt werden kann, verläuft die Umsetzung des Nitro-olefins mit Acetyl-aceton recht unbefriedigend. Wie beim Acetessigester ist es vorteilhaft, in der Kälte zu arbeiten; die Anlagerungsverbindung ist durch die genannten Triphenyl-isoxazol-Derivate stark verunreinigt, die Analyse liefert wieder einen schlechten C-Wert, der Mischschmp. mit der auf dem zuerst beschriebenen Wege (2) hergestellten Verbindung zeigte jedoch keine Depression.

Ebenso führt die Reaktion mit Phenyl-aceton nicht in befriedigender Ausbeute zum Addukt.

Aus dem Reaktionsprodukt von Benzoyl-aceton mit α-Nitro-stilben kann das Addukt, das sich durch Schwerlöslichkeit in Äthanol und besonders gute Kristallisationsfähigkeit auszeichnet, analysenrein isoliert werden. Dieses Addukt ist jedoch mit dem aus Benzal-benzoyl-aceton und Phenyl-nitromethan erhaltenen nicht identisch. Möglicherweise liegen Diastereomere vor; die Verbindung enthält 3 asymmetrische C-Atome.

[6]) Am. Soc. **46**, 2105 (1924).
[7]) Am. Soc. **57**, 2299—2301 (1935).

Cyan-essigester reagiert mit dem Nitro-olefin unter dem katalytischen Einfluß von Natrium-äthylat in der gleichen Weise wie bei Anwendung der äquivalenten Menge Äthylat. Als Reaktionsprodukte werden Phenyl-nitromethan und α-Cyanzimtsäure-ester in guter Ausbeute erhalten.

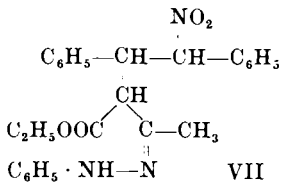
Eine ähnliche Verdrängungsreaktion haben J. Scheiber und F. Meisel beschrieben[8]); sie beobachteten die Bildung des α-Cyanzimtsäureesters aus Benzal-malonester und Cyan-essigester.

Wir haben auch daran gedacht, daß die Anlagerungsverbindung des Äthylalkohols, deren Bildung aus α-Nitro-stilben und dem als Katalysator benutzten Natrium-äthylat im alkoholischen Medium verständlich wäre, bei den beschriebenen Reaktionen als Umsetzungsprodukt auftreten könnte. Das α-2-Nitro-1-äthoxy-1,2-diphenyl-äthan haben J. Meisenheimer und F. Heim[9]) beschrieben. Wir stellten die im alkalischen Medium beständige, bisher unbekannte β-Form aus der α-Verbindung durch Umlagerung mit Piperidin dar. Diese Methode zur Umlagerung diastereomerer Nitro-äther ist von uns früher beschrieben worden[1]).

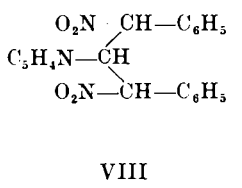
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß zur Darstellung der beschriebenen Addukte die Anlagerung der Verbindungen mit aktiver Methylengruppe an das Nitro-olefin nicht geeignet ist. Der zuerst beschriebene Weg über die Benzalverbindung ist auch insofern vorzuziehen, weil diese in sehr guten Ausbeuten darstellbar sind, wohingegen die Kondensation von Benzaldehyd mit Phenyl-nitromethan zum α-Nitro-stilben nur in 60-proc. Ausbeute verläuft.

Um die Anlagerung von Malon-ester an einem Nitro-olefin der Pyridin-Reihe zu studieren, sollte das 1-Nitro-1-phenyl-2-pyridyl-äthylen hergestellt werden. Bei der Kondensation von Phenyl-nitromethan mit Pyridin-3-aldehyd entstand jedoch nicht das erwartete Nitro-olefin, vielmehr kondensieren sich unter dem katalytischen Einfluß von Methylamin in alkoholischer Lösung 2 Mole der Nitroverbindung mit 1 Mol Aldehyd.

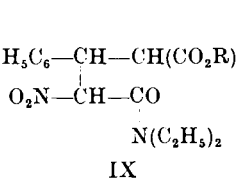
Wir denken uns den Reaktionsablauf in der Weise, daß zunächst das Nitro-olefin entsteht, aus dem durch Anlagerung von Phenyl-nitromethan die Bildung des 1,3-Dinitro-1,2-diphenyl-2-(pyridyl-3)-propans (VIII) zu erklären ist. Danach wäre es eine Frage der



VII



VIII



IX

[8]) B. **48**, 253 (1915).
[9]) A. **355**, 261 (1907).

Reaktionsgeschwindigkeit, ob bei der Kondensation von Aldehyden mit Nitroalkanen das Kondensationsprodukt aus 1 Mol Aldehyd mit 1 oder 2 Molen der Nitroverbindung auftritt.

Auch bei der Kondensation des Benzaldehyds mit Phenyl-nitromethan zum α-Nitro-stilben tritt die entsprechende Verbindung, das 1,3-Dinitro-1,2,3-triphenyl-propan als Nebenprodukt auf, wie F. Heim fand[10]). Weiterhin haben H. B. Fraser und G. A. R. Kon[11]) bei der Kondensation von Nitromethan mit Aceton, 2-Butanon, 2-Pentanon und 3-Pentanon gefunden, daß auch hier die Dinitroverbindungen entstehen.

Im Gegensatz zum Phenyl-nitromethan kondensiert sich Nitromethan mit Pyridin-3-aldehyd unter Bildung des Olefins.

Das Addukt von Malonester an 1-Nitro-1-phenyl-2-pyridyl-äthylen kann leicht auf dem anderen Wege durch Anlagerung von Phenyl-nitromethan an Pyridal-3-malonester mit Diäthylamin als Katalysator in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Die für die Anlagerungsversuche mit Phenyl-nitromethan benötigten Benzalverbindungen wurden nach Literaturangaben hergestellt.

Das von W. Borsche und M. Lewinsohn[12]) und von G. Goldschmiedt und G. Knopfer[13]) beschriebene Benzal-phenyl-aceton (3,4-Diphenyl-buten-(3,4)-on) läßt sich bequemer durch direkte Kondensation von Benzaldehyd mit Phenyl-aceton in benzolischer Lösung mit Piperidin als Katalysator darstellen; das Kondensationswasser wird während der Umsetzung laufend abdestilliert.

Ebenso können das von H. Stobbe und K. Niedenzu[14]) erstmalig angegebene Benzal-desoxy-benzoin aus Benzaldehyd und Desoxy-benzoin und der bisher unbekannte Pyridal-3-malonsäure-diäthylester aus Pyridin-3-aldehyd und Malonsäure-diäthylester leicht gewonnen werden.

Abschließend soll noch über 2 Anlagerungsversuche mit Nitroessigester berichtet werden. Dieser Ester, der eine besonders aktive CH_2-Gruppe besitzt, kann an Benzal-malon-ester und an Pyridal-malon-ester in quantitativer Ausbeute addiert werden. Allerdings tritt das als Katalysator verwendete Diäthylamin mit in Reaktion, wobei das Diäthylamid des Adduktes entsteht. Da bei den analogen Reaktionen mit Phenyl-nitromethan keine Amidbildung beobachtet wurde, nehmen wir an, daß die Alkoholabspaltung an der der Nitro-Gruppe benachbarten Carbäthoxy-Gruppe (IX) eintritt.

[10]) B. **44**, 2016—2022 (1911).

[11]) Chem. Soc. **1934**, 604; siehe aber auch H. B. Hass und E. Riley, Chem. Rev. **32**, 384 (1943).

[12]) B. **66**, 1792 (1938).

[13]) M. **18**, 443 (1897); G. Goldschmiedt und H. Kreczmar, M. **22**, 667 (1901).

[14]) B. **34**, 3897 (1901); J. Thiele und P. Ruggli, A. **393**, 70 (1912).

Beschreibung der Versuche

3-Nitro-2,3-diphenyl-1-carbäthoxy-buttersäure-äthylester (I)

a) Aus *Natrium-malonester* und *α-Nitro-stilben*. Eine Suspension von 0,9 g Natriumstaub in 20 ccm abs. Äther wird mit 8,0 g Malonester versetzt. Nachdem die erste heftige Reaktion vorüber ist, erwärmt man bis zur vollständigen Lösung des Natriums auf dem Wasserbad am Rückflußkühler. Zu der so hergestellten Suspension von Natrium-malonester gibt man eine Lösung von 8,2 g α-Nitro-stilben in 40 ccm abs. Äther und läßt das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur in einem verschlossenen Kolben stehen. Am anderen Morgen hat sich ein dicker, weißer Niederschlag abgeschieden, der beim Durchschütteln mit 200 ccm Eiswasser in Lösung geht. Man trennt die ätherische Schicht ab, ästhert die wäßrige Lösung noch einmal mit 100 ccm Äther aus und säuert sie dann unter guter Eiskühlung mit verd. Essigsäure an. Es scheidet sich ein schwach gelb gefärbtes Öl ab, das bei starkem Kühlen kristallin erstarrt. Ausbeute 14,5 g. Die Substanz schmilzt von 100—105° (Zers.). Beim Stehenlassen tritt bald Zersetzung unter Bildung einer gelben Schmiere ein. Das Reaktionsprodukt wird in 100 ccm heißem Methanol gelöst; beim Abkühlen kristallisiert das Addukt aus, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 133° schmilzt. Ausbeute 4,1 g = 29% d. Th.

$C_{21}H_{23}O_6N$ (385,40) Ber. N 3,64, Gef. N 3,50

b) *Anlagerung von Phenyl-nitromethan an Benzal-malonester*. Zu einer Mischung von 12,4 g Benzal-malonester[15]) und 20,9 g Phenyl-nitromethan werden 2,0 ccm Diäthyl-amin gegeben. Das Reaktionsgemisch bleibt bei Zimmertemperatur stehen; die Ausscheidung der Anlagerungsverbindung setzt bald ein. Man saugt nach 6-täg. Stehen ab und wäscht mit Äthanol. Ausbeute 16,5 g = 86% d. Th.; Schmp. 133° (aus Äthanol).

E. P. Kohler und G. R. Barrett[3]) haben die Anlagerung von Phenyl-nitromethan an Benzal-malonsäure-diäthylester durch Kochen der Reaktionsteilnehmer in alkoholischer Lösung mit Natrium-äthylat als Katalysator beschrieben. Führt man die Reaktion unter gleichen Versuchsbedingungen mit Diäthyl-amin als Katalysator durch, so beträgt die Ausbeute an reinem Addukt 52% d. Th.

1-Nitro-1,2-diphenyl-3-carbäthoxy-pentanon(4) (II)

a) *Anlagerung von Acetessigsäure-äthylester an α-Nitro-stilben*. Zu einer Lösung von 20,0 g α-Nitro-stilben und 11,7 g Acetessigester in 30 ccm Dioxan gibt man unter Eiskühlung eine aus 0,3 g Natrium und 18 ccm abs. Äthanol hergestellte Äthylat-lösung. Nach 3-täg. Stehen des Reaktionsgemisches im Eisschrank wird der ausgeschiedene Kristallbrei abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausbeute 13,3 g = 42% d. Th.; Schmp. 110—113° (nach 3-maligem Umkristallisieren aus Äthanol).

Ber. N 3,94, Gef. N 4,21

Bei vorsichtigem Auskochen des Reaktionsproduktes mit Äthanol bleibt etwas Triphenyl-isoxazol vom Schmp. 212° zurück.

b) *Anlagerung von Phenyl-nitromethan an Benzal-acetessigester*. Zu einer Lösung von 10,25 g Phenyl-nitromethan und 8,0 g Benzal-acetessigester[16]) in 50 ccm Äthanol werden unter Eiskühlung 1,0 ccm Diäthylamin gegeben. Nach

[15]) Org. Syntheses **25**, 42 (1949).
[16]) E. Knoevenagel, B. **29**, 172 (1886).

10-täg. Stehen im Eisschrank wird die Anlagerungsverbindung abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausbeute 10,1 g = 78% d. Th.; Schmp. 111° (nach 3-maligem Umkrist. aus Äthanol). Der Mischschmp. mit der im vorigen Versuch beschriebenen Verbindung zeigte keine Depression.

$C_{20}H_{21}O_5N$ (355,38)	Ber. C 67,85	H 5,96	N 3,94
	Gef. » 67,57	» 5,94	» 4,24

Phenyl-hydrazon. 5,3 g 1-Nitro-1,2-diphenyl-3-carbäthoxy-pentanon(4) werden mit 1,6 g Phenylhydrazin in 10 ccm Dioxan 3 Stunden auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein öliger Rückstand, der beim Abkühlen glasig erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus 65 ccm Äthanol werden 3,1 g des Phenylhydrazons vom Schmp. 147—150° (Zers.) erhalten; nach 2-mal. Umkrist. aus Äthanol steigt der Zersetzungspunkt auf 151°. Ausbeute 3,1 g = 45% d. Th.

$C_{26}H_{27}O_4N_3$ (445,50)	Ber. C 70,30	H 6,10	N 9,38
	Gef. » 70,32	» 5,97	» 9,37

Pyrazolon. 7,7 g 1-Nitro-1,2-diphenyl-3-carbäthoxy-pentanon(4) werden mit 1,1 g Hydrazinhydrat in 30 ccm Äthanol $1^1/_2$ Stunden auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Die Anlagerungsverbindung geht bald in Lösung und nach etwa 15 Min. beginnt sich die Lösung unter Abscheidung eines feinkristallinen Niederschlages zu trüben. Nach dem Abkühlen läßt man über Nacht stehen und erhält das Pyrazolon in einer Ausbeute von 2,0 g = 29% d. Th. Unscharfer Schmp. bei 235° (Zers.), die Verbindung kann aus Dioxan umkristallisiert werden.

$C_{18}H_{17}O_3N_3$ (323,33)	Ber. C 66,89	H 5,30	N 13,00
	Gef. » 66,78	» 5,28	» 12,83

Aus dem Filtrat des Pyrazolons kristallisiert nach dem Einengen das Azin vom Schmp. 175—180° (Zers.) aus. Auch nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol hat die Verbindung keinen scharfen Zersp. Ausbeute 1,8 g = 23% d. Th.

$C_{40}H_{42}O_8N_4$ (706,67)	Ber. C 67,98	H 5,98	N 7,93
	Gef. » 68,44	» 5,72	» 7,79

1-Nitro-1,2-diphenyl-3-acetyl-pentanon (4) (III)

a) Anlagerung von Acetyl-aceton an α-Nitro-stilben. Zu einer aus 0,15 g Natrium und 250 ccm abs. Äthanol hergestellten Lösung von Natriumäthylat werden unter Eiskühlung 6,0 g Acetyl-aceton und 11,25 g α-Nitro-stilben gegeben. Das noch ungelöste Nitro-olefin geht allmählich in Lösung. Nach 6-tägigem Stehen im Eisschrank wird das auskristallisierte Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Äthanol gewaschen (2,3 g), es wird mit 50 ccm Äthanol ausgekocht; aus der heißen Lösung kristallisieren 1,7 g des Adduktes vom Schmp. 154—155° aus. Ausbeute 1,7 g = 11% d. Th. Der Mischschmp. mit der im nächsten Versuch beschriebenen Verbindung zeigt keine Depression.

Der beim Auskochen des Reaktionsproduktes hinterbliebene Rückstand besteht zum größten Teil aus Triphenyl-isoxazol, er schmilzt nach nochmaligem Auskochen mit 50 ccm Äthanol bei 212°.

b) Anlagerung von Phenyl-nitromethan an Benzal-acetyl-aceton. Zu einer Mischung von 4,7 g Benzal-acetyl-aceton[17]) und 10,25 g Phenyl-nitromethan gibt man unter

[17]) E. Knoevenagel, A. **281**, 79 (1894); E. Knoevenagel und F. Faber, B. **31**, 2775 (1899).

Eiskühlung 1,0 ccm Diäthylamin. Nach 4-tägigem Stehen ist das Reaktionsgemisch zu einem Kristallbrei erstarrt. Ausbeute 6,8 g = 84% d. Th.; Schmp. 158,5° (aus Äthanol).

$C_{19}H_{19}O_4N$ (325,35)	Ber.	C 70,13	H 5,89	N 4,36
	Gef.	» 69,84	» 5,87	» 4,60

1-Nitro-1,2-diphenyl-3-benzoyl-pentanon (4) (IV)

a) Anlagerung von Benzoyl-aceton an α-Nitro-stilben. Zu einer aus 0,15 g Natrium und 250 ccm abs. Äthanol hergestellten Äthylatlösung werden unter Eiskühlung 9,7 g Benzoyl-aceton[18]) und 11,25 g α-Nitro-stilben gegeben. Nach 7-tägigem Stehen im Eisschrank werden 12,5 g kristallines Reaktionsprodukt vom Schmp. 140—146° erhalten. Nach dem Auskochen mit 250 ccm Äthanol bleiben 0,6 g des reinen Adduktes ungelöst zurück, aus dem Filtrat kristallisieren bei vorsichtigem Abkühlen weitere 3,1 g vom Schmp. 160—162° aus. Durch fraktionierte Kristallisation läßt sich die Gesamtausbeute auf 4,1 g = 21% d. Th. erhöhen; Schmp. 164° (aus Äthanol).

$C_{24}H_{21}O_4N$ (387,42)	Ber.	C 74,55	H 5,47	N 3,64
	Gef.	» 74,74	» 5,56	» 3,75, 3,84

b) Anlagerung von Phenyl-nitromethan an Benzal-benzoyl-aceton. Zu einer Lösung von 6,3 g Benzal-benzoyl-aceton[19]) und 6,85 g Phenyl-nitromethan in 40 ccm Benzol werden 0,5 ccm Diäthylamin gegeben. Nach 14-tägigem Stehen im Eisschrank erhält man 3,7 g = 38% d. Th. an Reaktionsprodukt; Schmp. 171° (aus Äthanol).

Der Mischschmp. mit der aus α-Nitro-stilben und Benzoyl-aceton erhaltenen Verbindung lag bei 140—142°.

$C_{24}H_{21}O_4N$ (387,42)	Ber.	C 74,55	H 5,47	N 3,62
	Gef.	» 74,21	» 5,21	» 3,79

3-Nitro-2,3-diphenyl-1-benzoyl-buttersäure-ester (V)

Eine heiße Lösung von 7,0 g Benzal-benzoylessigester[20]) und 10,25 g Phenylnitromethan in 75 ccm abs. Äthanol wird mit 1,0 ccm Diäthylamin versetzt. Nach 6-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wird die Anlagerungsverbindung in einer Ausbeute von 12,1 g = 71% d. Th. gewonnen; Schmp. 175° (aus Äthanol).

$C_{25}H_{23}O_5N$ (417,44)	Ber.	C 71,93	H 5,57	N 3,36
	Gef.	» 71,92	» 5,58	» 3,73

1-Nitro-1,2,3-triphenyl-pentanon (4) (VI)

a) Anlagerung von Phenyl-aceton an α-Nitro-stilben. 4,5 g α-Nitro-stilben, 2,7 g Phenyl-aceton[21]) und 0,2 g Natriummethylat werden in 50 ccm abs. Äthanol 1½ Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Man saugt am anderen Morgen ab. Ausbeute 0,9 g = 13% d. Th. Schmp. 169—171°, nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol 171°.

$C_{23}H_{21}O_3N$ (359,40)	Ber.	N 3,90	Gef. N 4,10

[18]) L. Claisen, B. **38**, 695 (1905).

[19]) E. Knoevenagel und A. Erler, B. **36**, 2134 (1903).

[20]) G. S. Cruiskshanks, Journ. prakt. Chem. (2) **89**, 194 (1914); zur Darstellung des Benzoyl-essigsäure-äthylesters siehe Org. Syntheses Collective Vol. **2**, 266 (1948).

[21]) Org. Syntheses Collective Vol. **2**, 391 (1948).

b) Anlagerung von Phenyl-nitromethan an 3,4-Diphenyl-buten (3,4)-on (2). Zu einer gelinde erwärmten Lösung von 4,4 g 3,4-Diphenyl-buten (3,4)-on (2) und 3,2 g Phenyl-nitromethan in 5 ccm abs. Äthanol werden 2,25 ccm Diäthylamin gegeben. Nach 6-tägigem Stehen werden 4,8 g = 68% d. Th. an Addukt gewonnen. Schmp. 168—172°. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. bei 174,5°.

$C_{23}H_{21}O_3N$ (359,40)	Ber.	C 76,58	H 5,88	N 3,90
	Gef.	» 76,69	» 5,90	» 4,40

10,25 g Phenyl-nitromethan (0,075 Mol) werden mit 5,5 g 3,4-Diphenyl-buten (3,4)-on (2) (0,025 Mol) und 100 ccm Diäthyl-amin vermischt. Nach 10-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das auskristallisierte Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausbeute 2,1 g; nach 2-maligem Umkristallisieren aus Äthanol hat das Umsetzungsprodukt einen Schmp. von 143,5°, der sich bei weiterem Umkristallisieren nicht mehr ändert.

Gef. C 76,94 H 6,10 N 6,48

Umsetzung von α-Nitro-stilben mit Natrium-acetessigester

Zu einer gekühlten Lösung von 7,7 g Natrium-acetessigester in 100 ccm abs. Äthanol werden 10,0 g α-Nitro-stilben gegeben. Nach 5-tägigem Stehen im Eisschrank wird von dem ausgeschiedenen Natrium-nitrit abfiltriert und der nach dem Wegdampfen des Alkohols hinterbleibende Rückstand zweimal i. V. destilliert. Ausbeute 7,7 g; Sdp. 171—172°/2.

Gef. C 77,33, 77,10 H 6,29, 6.25

Das Destillat enthält keinen Stickstoff.

α-Brom-stilben und Natrium-acetessigester

13,0 g α-Brom-stilben[4]) (Sdp. 122—126°/1) werden mit 8,1 g Natrium-acetessigester und 35 ccm abs. Äthanol 4 Stunden im Bombenrohr auf 208—210° erhitzt. Der stark nach Essigester riechende Rohrinhalt wird mit 150 ccm Wasser durchgeschüttelt und das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen. Aus dem nach dem Verdampfen der Äthers erhaltenen Öl kristallisiert Tolan in Blättchen aus, die mit Äthanol gewaschen werden. Ausbeute 3,7 g = 42% d. Th. Schmp. 60°.

α-Nitro-stilben und Cyanessigester

Zu einer aus 0,3 g Natrium und 18 ccm abs. Äthanol hergestellten Äthylatlösung gibt man unter Eiskühlung eine Lösung von 20,0 g α-Nitro-stilben und 11,3 g Cyanessigester in 30 ccm wasserfreiem Dioxan. Nach 5-tägigem Stehen im Eisschrank wird die tief rote Lösung mit Wasser verdünnt, das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen und nach der üblichen Behandlung i. V. destilliert. Der bis 160°/14 siedende Anteil, 9,3 g, lieferte bei erneuter Destillation 2 Fraktionen, nämlich

1. 6,8 g von 98—115°/9,5 und 2. 2,5 g von 115—170°/9,5.

1 besteht zum größten Teil aus Phenyl-nitromethan; zur Identifizierung wurde das Destillat mit Anisaldehyd zum p-Methoxy-α-nitro-stilben kondensiert. Die Fraktion enthielt 4,4 g reines Phenyl-nitromethan, wenn man die von Knoevenagel und Walter[22]) angegebene Ausbeute zugrunde legt.

Aus Fraktion 2 kristallisieren beim Stehen 1,7 g α-Cyan-zimtsäure-äthylester vom Schmp. 52° aus.

[22]) B. **37**, 4509 (1904).

Der verbliebene Kolbenrückstand liefert bei der Destillation im 1 mm-Vakuum folgende Fraktionen:

1. 10,5 g von 129—138°/1 und 2. 2,0 g von 138—140°/1.

1 erstarrt beim Abkühlen kristallin; nach dem Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt der Ester bei 52°. Aus 2 kristallisiert nur wenig Ester aus.

Ausbeute an nicht ganz reinem Phenyl-nitromethan 6,8 g = 66% d. Th., an α-Cyan-zimtsäure-äthylester 12,2 g = 68% d. Th.

3,4-Diphenyl-buten (3,4)-on (2)
aus α-Nitro-stilben und Phenyl-aceton

Zu einer aus 1,2 g Natrium und 100 ccm abs. Äthanol hergestellten Äthylatlösung werden 6,7 g Phenylaceton[21]) und 11,25 g α-Nitro-stilben gegeben. Nach $1^1/_2$-stündigem Erhitzen am Rückflußkühler hat sich etwas Triphenylisoxazol vom Schmp. 212° abgeschieden. Man saugt ab, fällt das Filtrat mit Wasser und destilliert nach der üblichen Aufarbeitung. Ausbeute 3,8 g = 34% d. Th.; Sdp. 157—164°/3,5; Schmp. 58° (aus Äthanol).

β-(2-Nitro-1-äthoxy-1,2-diphenyl-äthan)

Zu einer auf 40° abgekühlten Lösung von 1,0 g α-(2-Nitro-1-äthoxy-1,2-diphenyl-äthan)[9]) in 25 ccm abs. Äthanol gibt man 2 Tropfen Piperidin. Beim Einengen auf dem Wasserbad scheidet sich die β-Form des Nitro-äthers in Kristallen vom Schmp. 68—69° ab. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Äthanol schmilzt die Verbindung bei 71°. Der Mischschmp. mit der α-Form (Schmp. 92°) lag bei 55—60°. Ausbeute 0,9 g = 90% d. Th.

$C_{16}H_{17}O_3N$ (271,31) Ber. N 5,17 Gef. N 5,47

1,3-Dinitro-1,3-diphenyl-2-(pyridyl-3)-propan

Zu einer Lösung von 7,5 g Pyridin-3-aldehyd[23]) und 9,6 g Phenyl-nitromethan in 9 ccm abs. Äthanol werden 0,34 g Methylamin-hydrochlorid und 0,15 g wasserfreie Soda gegeben. Nach 3-stündigem Stehen beginnt die kristalline Abscheidung des Reaktionsproduktes. Nach 5 Tagen erhält man 6,1 g = 48% d. Th. des Adduktes; Schmp. 129° (aus Essigester/Ligroin).

$C_{20}H_{17}O_4N_3$ (363,36)	Ber.	C 66,10	H 4,72	N 11,56
	Gef.	» 65,65	» 5,30	» 11,26

1-Nitro-2-(pyridyl-3)-äthylen

Zu einer Lösung von 2,7 g Pyridin-3-aldehyd[23]) und 3,8 g Nitromethan in 2,5 ccm abs. Äthanol werden 0,1 g Methylamin-hydrochlorid und 0,04 g wasserfreie Soda gegeben. Nach 6-tägigem Stehen saugt man den Kristallbrei scharf ab. Ausbeute 2,4 g = 64% d. Th.; Schmp. 137—139°, nach dem Umkristallisieren aus Ligroin oder wenig Essigester 141°.

$C_7H_6O_2N$ (150,14)	Ber.	C 56,01	H 4,03
	Gef.	» 56,21	» 4,07

3-Nitro-3-phenyl-1-carbäthoxy-2-(pyridyl-3)-buttersäure-äthylester

Zu einer Mischung von 6,2 g 2-Dicarbäthoxy-1-(pyridyl-3)-äthylen und 10,2 g Phenyl-nitromethan werden 1,0 ccm Diäthylamin gegeben. Nach 1-stündigem Stehen beginnt die Abscheidung des Adduktes. Man preßt nach 2 Tagen auf einer Tonplatte ab und erhält 9,5 g des Adduktes (99% d. Th.) vom Schmp.

[23]) L. Panizzon, Helv. **24**, E, 24 (1941).

116—120°. Ausbeute an reinem Addukt 8,1 g = 84% d. Th.; Schmp. 120,5° (aus Äthanol).

$C_{20}H_{22}O_6N_2$ (386,39)	Ber.	C 62,10	H 5,70	N 7,25
	Gef.	» 62,16	» 5,89	» 7,40

3,4-Diphenyl-buten(3,4)-on(2)

19,5 g Phenyl-aceton[21]), 15,4 g Benzaldehyd und 0,3 ccm Piperidin werden in 100 ccm Benzol unter gleichzeitigem Abdestillieren des Wassers am Rückflußkühler erhitzt. Nach 5 Stunden hat sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden. Man destilliert das Lösungsmittel ab und unterwirft den öligen Rückstand der Vakuumdestillation.

Ausbeute 24,0 g = 74% d. Th.; Kp_2 150—154°; Schmp. 58° (aus Äthanol).

Benzal-desoxybenzoin

29,4 g Desoxy-benzoin[24]), 19,5 g Benzaldehyd und 0,4 ccm Piperidin werden in 100 ccm Benzol, wie im vorigen Versuch beschrieben, umgesetzt; nach 8-stündigem Erhitzen gibt man weitere 0,2 ccm Piperidin zu und fährt dann mit dem Erhitzen fort, bis sich, nach etwa 10 Stunden, die berechnete Menge Wasser abgeschieden hat.

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleiben 33 g der Benzalverbindung vom Schmp. 91° (77% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin werden 26 g der reinen Substanz vom Schmp. 101° erhalten; Ausbeute 61% d. Th.

3-Pyridal-β-malonester

14,7 g Pyridin-3-aldehyd werden mit 24,0 g Malonester und 0,5 ccm Piperidin in 50 ccm Benzol, wie im vorigen Versuch beschrieben, umgesetzt. Nach 2 Stunden werden weitere 0,3 ccm Piperidin zugegeben, nach 9 Stunden ist die Reaktion beendet. Man verdünnt die Reaktionslösung mit 100 ccm Benzol und schüttelt sie zur Entfernung des Piperidins 3-mal mit 50 ccm Wasser durch. Nach dem Abdampfen des Benzols wird der Rückstand i. V. destilliert.

Ausbeute 24,3 g = 71% d. Th.; Sdp. 140°/4,5.

$C_{13}H_{15}O_4N$ (249,26)	Ber.	C 62,64	H 6,07
	Gef.	» 62,57	» 6,31

1-Nitro-2-phenyl-3-dicarbäthoxy-buttersäure-diäthylamid (IX)

Zu einer Lösung von 6,2 g Benzal-malonsäure-diäthylester[15]) und 4,0 g Nitro-essigsäure-äthylester[25]) in 4 ccm abs. Äthanol werden 3,0 ccm Diäthylamin gegeben. Nach 2-tägigem Stehen wird das auskristallisierte Reaktionsprodukt auf Ton abgepreßt; es werden 10,1 g vom Schmp. 108—110° erhalten (99% d. Th.). Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt das Addukt bei 114,5°.

$C_{20}H_{28}O_7N_2$ (408,44)	Ber.	C 58,81	H 6,91	N 6,89
	Gef.	» 58,39	» 7,34	» 6,81

1-Nitro-3-carbäthoxy-2-(pyridyl-3)-buttersäure-diäthylamid (entspr. IX)

Zu einer Lösung von 6,23 g 3-Pyridal-malonester und 4,0 g Nitro-essigsäure-äthylester in 4 ccm abs. Äthanol werden unter Eiskühlung 3,0 ccm Diäthylamin gegeben. Nach 3-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wird der Kristallbrei auf einer Tonplatte abgepreßt; man erhält 9,5 g des Adduktes vom Schmp. 114—116° (91% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus 30 ccm Essigester + 70 ccm Ligroin schmilzt die Verbindung bei 117°.

$C_{19}H_{27}O_7N_3$ (409,33)	Ber.	C 55,80	H 6,63	N 10,27
	Gef.	» 55,44	» 7,27	» 10,46

[24]) E. P. Kohler und E. M. Nygard, Am. Soc. **52**, 4133 (1930).

[25]) W. Steinkopf, A. **434**, 27 (1923).

Über die Umsetzung von Aldehyden mit Nitroessigester*)

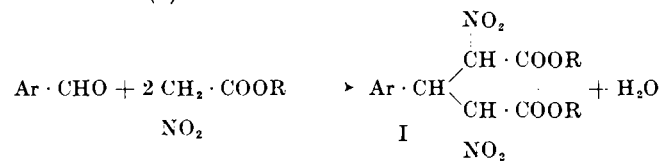
Über aliphatische Nitroverbindungen; III.

Von *Alfred Dornow* und *Gerhard Wiehler*

Bekanntlich reagieren Aldehyde mit Verbindungen, die eine aktive Methylengruppe besitzen, besonders leicht. Es war daher von Interesse zu überprüfen, ob sich auch Nitroessigester als Komponente mit reaktionsfähiger CH_2-Gruppe zu Synthesen eignet. Um diese Umsetzung haben sich bereits Bouveault und Wahl[1]) (1904) wie auch Steinkopf[2]) (1923) trotz Anwendung verschiedener Katalysatoren vergeblich bemüht. Eine geglückte Reaktion hätte in die bisher wenig erforschte Klasse der aliphatischen α-Nitrocarbonsäuren führen können.

Eine solche Kondensation gelingt nun sehr leicht, wenn man zur Umsetzung als Katalysator primäre oder sekundäre aliphatische Amine, z. B. Methylamin oder Diäthylamin, benutzt. Schon bei Zimmertemperatur erhält man nach einigem Stehen das farblose Kondensationsprodukt in kristalliner Form und guter Ausbeute.

Es bildet sich dabei aus aromatischen und heterocyclischen Aldehyden mit 2 Mol Nitroessigester der entsprechende Dinitroglutarsäure-ester (I).



Wird z. B. Diäthylamin in mehr als molaren Mengen bei der Kondensation verwendet, so entstehen dabei immer nur die Monodiäthyl-ammoniumsalze der β-substituierten *aci*-Dinitro-glutarsäure-ester (II).

Eine analoge Kondensation, bei der 1 Mol Aldehyd mit 2 Mol eines Nitroalkans reagieren, hatten schon F. Heim[3]), sowie auch A. Dornow und F. Boberg[4]) beschrieben, als sie 1 Mol Benzaldehyd, bzw. Pyridin-3-aldehyd, mit 2 Mol Phenylnitromethan umsetzten. Sie erhielten 1,3-Dinitro-1,2,3-triphenyl-propan, bzw. 1,3-Dinitro-1,3-diphenyl-2-(pyridyl-3)-propan.

*) Vgl. Diplomarbeit G. Wiehler, Hannover 1952.

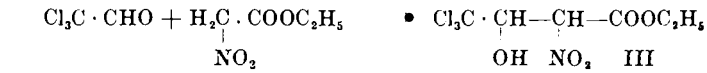
[1]) Bl. **25**, 928 (1901); Bl. **31**, 847 (1904).

[2]) A. **434**, 26 (1923).

[3]) B. **44**, 2019 (1911).

[4]) A. **578**, 101 (1952).

Nur bei der Umsetzung mit Chloral, das wir als einzigen Vertreter der aliphatischen Aldehyde mit Nitroessigester bisher umsetzten, entsteht aus 1 Mol Aldehyd und 1 Mol Nitroessigester der Nitroalkohol (III):

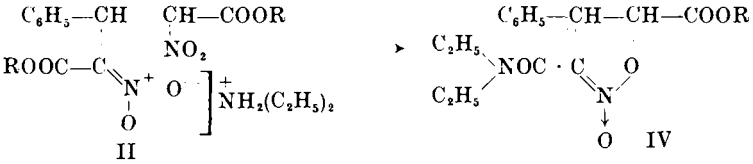


Diese Umsetzung ist analog der bereits von S. Malkiel und I. P. Mason[5]) durchgeführten Reaktion von Chloral mit Nitromethan verlaufen, die als Kondensationsprodukt 1,1,1-Trichlor-2-oxy-3-nitropropan ergeben hatte.

Die Ausbeute an Dinitro-glutarsäure-estern liegt bei unseren Kondensationen zwischen 60 und 98% d. Th. Am Beispiel der Reaktion von Benzaldehyd (1 Mol) mit Nitroessigester (2 Mol) und katalytischen Mengen von Methylamin, bei der freier 2-Phenyl-1,3-dinitro-glutarsäure-ester (I) entsteht, untersuchten wir auch den Einfluß der Reaktionstemperatur auf die Ausbeute in dem Bereich von — 20° bis + 40° C und fanden, daß die optimalen Bedingungen für die Bildung von I bei Zimmertemperatur liegen.

Die Dinitro-glutarsäure-ester (I) und deren Salze (II) sind mit einigen Ausnahmen*) bei Zimmertemperatur haltbar und lassen sich längere Zeit im verschlossenen Gefäß unverändert aufbewahren.

Sehr auffallend verhalten sich die Diäthyl-ammonium-salze der *aci*-Dinitro-glutarsäure-ester (II) beim Erhitzen in Alkohol. Während der mit Methylamin erhaltene freie Ester (I) aus Alkohol umkristallisiert werden kann, bildet das Diäthylammonium-salz (II) in heißem Alkohol unter Abspaltung von salpetriger Säure ein Derivat des Isoxazolin-oxyds (IV):



Durch Zugabe von Diäthylamin zu der heißen alkoholischen Lösung des Dinitro-2-aryl-glutarsäure-esters (II) läßt sich die Ausbeute an dem entsprechenden Isoxazolin-oxyd (IV) auf etwa 90% erhöhen, wie am Beispiel der p-Methoxyphenyl-Verbindung gezeigt wird.

[5]) Am. Soc. **64**, 2515 (1942); siehe auch I. R. Geigy A-G, J. J. Armstrong, E. P. 634 915 (1950).

*) Siehe Mitteilung IV.

Die Stellung der Amidgruppe bzw. der Estergruppe der in dieser Arbeit beschriebenen Isoxazolin-Verbindungen ist allerdings noch nicht festgelegt.

Es gelang so, eine Anzahl der erhaltenen Dinitro-glutarsäure-ester in die entsprechenden Isoxazolin-oxyde umzulagern. Die Ringbildung erfolgt in einigen Fällen schon, wenn die alkoholische Lösung des Dinitro-glutarsäure-esters nur wenige Minuten zum Sieden erhitzt wird. Bei der Kondensation von p-Oxybenzaldehyd mit Nitroessigester konnten wir den zunächst zu erwartenden Dinitro-glutarsäure-ester nicht isolieren, sondern gelangten schon bei Zimmertemperatur durch Stehenlassen der alkoholischen Lösung dieser Reaktionsteilnehmer direkt zum entsprechenden Isoxazolin-oxyd.

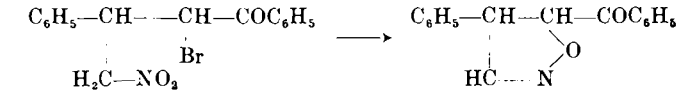
Tab. 1

Die dargestellten Diäthylammonium-*aci*-dinitro-glutarsäure-diäthylester (II) und die daraus gewonnenen Isoxazolinoxyde (IV).

Aryl	Diäthylammoniumsalz		Umwandlung zum Isoxazolinoxyd	
	Schmp.	%-Ausbeute	gelingt (+)	Schmp.
— C_6H_5	127	88,0	+	182 (Zers.)
— $C_6H_4OCH_3$ (-p)	95-97*	~ 89,0	+	186 (Zers.)
— C_6H_4OH (-o)	136	98,1	—	—
— C_6H_4OH (-p)	—	—	+	198 (Zers.)
— $C_6H_4NO_2$ (-o)	126 (Zers.)	67,8	—	—
— $C_6H_4NO_2$ (-m)	121 (Zers.)	65,7	+	181 (Zers.)
— $C_6H_4NO_2$ (-p)	111,5 (Zers.)	60,2	—	—
— C_6H_4Cl (-o)	118-119	96,6	+	195 (Zers.)
— C_6H_4Cl (-p)	125	61,7	+	181 (Zers.)
	140,5	81,6	—	—
	124-125 (Zrs.)	82,6	—	—

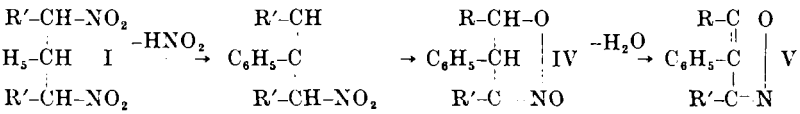
*) Schmp. 95—97° entspricht der reinen Substanz; s. IV. Mitteilung.

Die Klasse der Isoxazolin-oxyde wurde von E. P. Kohler[6]) zuerst beschrieben. Er erhielt z. B. das Phenyl-benzoyl-isoxazolin-oxyd durch Abspaltung von Bromwasserstoff aus α-Brom-γ-nitro-ketonen beim Erhitzen der methylalkoholischen Lösung mit Kaliumacetat:



[6]) Am. Soc. **46**, 503 (1924).

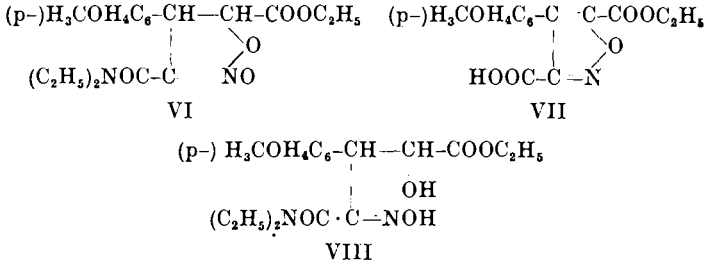
Nach dieser Methode erhielten E. P. Kohler und G. R. Barrett[7]) den bisher bekannten Ester eines Isoxazolin-oxyds, den 3,4-Diphenyl-isoxazolin-oxyd-5-dicarbonsäure-diäthylester. Das Triphenyl-isoxazolin-oxyd wurde von den gleichen Autoren[8]) aus α-Nitrostilben mit Phenylnitromethan durch Erhitzen in alkoholischer Lösung mit Natriummethylat isoliert. Später stellte D. E. Worrall[9]) dazu ein Reaktionsschema auf, das die Bildung des als Endprodukt erhaltenen Triphenyl-isoxazols über das 1,3-Dinitro-1,2,3-triphenyl-propan und das Triphenyl-isoxazolin-oxyd erklärt. Ein analoger Reaktionsverlauf dürfte auch bei der Bildung unseres Isoxazolin-oxyds (IV) anzunehmen sein[10]).



Angeregt durch die Beobachtung Kohlers[8]), daß sich bei der Einwirkung von Alkali oder Säuren auf Triphenyl-isoxazolin-oxyd unter Wasserabspaltung Triphenyl-isoxazol (V) bildet, konnten wir ein ähnliches Verhalten bei unseren Isoxazolin-oxyden feststellen.

Als wir z. B. auf das Isoxazolin-oxyd (VI) konz. wässeriges Ammoniak bei 100° wenige Minuten einwirken ließen, kristallisierte bereits beim Abkühlen der Lösung das durch H_2O-Abspaltung entstandene 4-(p-Methoxyphenyl)-isoxazol-3,5-dicarbonamid aus.

Erwärmt man VI mit verd. Essigsäure, verd. Schwefelsäure oder ätherischer Salzsäure, so erhält man zunächst den 4-(p-Methoxyphenyl)-isoxazol-dicarbonsäure-3(od. 5)-monoäthylester (VII) als Monohydrat in fast quantitativer Ausbeute.



Die Kristalle dieses Hydrats verwittern schon i. V. über Diphosphorpentoxyd.

[7]) Am. Soc. **48**, 1770 (1926).
[8]) Am. Soc. **46**, 1733, 2105 (1924).
[9]) Am. Soc. **57**, 2299 (1935).
[10]) Ein einfacheres Reaktionsschema wird in der IV. Mitteilung, A. **578**, 122 (1952) diskutiert.

Die Hydrierung wurde ebenfalls am Beispiel des Isoxazolin-oxyds (VI) untersucht. Bei Normaldruck erhielten wir mit dem Platinoxyd-Katalysator nach Aufnahme von 1 Mol H_2 eine gut kristallisierende, gelbgefärbte Substanz. Im Gegensatz zum Ausgangsmaterial ist das Hydrierungsprodukt (VIII) in Wasser auffallend leicht löslich und bildet mit Kupferacetat ein schwerlösliches, schmutziggrünes Kupfersalz. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von E. P. Kohler und N. K. Richtmyer[11]) ist wohl anzunehmen, daß bei der Hydrierung unter Ringaufspaltung ein Oxim (VIII) entstanden ist.

Mittels Essigsäureanhydrid oder HCl ist der Ring wieder unter Wasseraustritt zum Isoxazolin zu schließen. Mit alkoholischer Salzsäure erhält man den Diäthylester der Isoxazolin-dicarbonsäure.

Wir sind dabei, die Untersuchungen nach verschiedenen Richtungen weiter zu verfolgen.

Für die Unterstützung der Arbeit danken wir der Dr. F. Raschig, G.m.b.H., Ludwigshafen.

Beschreibung der Versuche

1,3-Dinitro-2-phenyl-glutarsäure-diäthylester und -dimethylester (I)

Zu einer Lösung von 0,05 Mol Benzaldehyd und 0,11 Mol reinem Nitroessigsäure-äthylester (bzw. -methylester) in 15 ccm abs. Äthanol (bzw. Methanol) werden als Katalysator 0,003 Mol Methylamin-hydrochlorid und 0,001 Mol Natriumcarbonat hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch bleibt im verschlossenen Kolben. Nach zwölf Stunden zeigt sich ein kristallines Kondensationsprodukt, das nach zwei Tagen abgesaugt und auf Ton abgepreßt wird. Rohausbeute 76—80% d. Th. Nach dem Fällen aus Benzol mit Petroläther und Umkristallisieren aus abs. Äthanol (bzw. Methanol) schmelzen die farblosen Nadeln bei 87—88° bzw. 123°. Ausbeute an Reinprodukt 50—60% d. Th.

Die beiden Verbindungen sind löslich in Chloroform und Benzol, weniger löslich in Alkohol und Äther, unlöslich in Petroläther und Wasser. (Analysen siehe Tab. III.)

Tab. 2

Einfluß der Reaktionstemperatur auf die Ausbeute an 1,3-Dinitro-2-phenyl-glutarsäure-ester (I)

Ester der Nitroessigsäure	Temperatur	Dauer in Tagen	Ausbeute an I in %
Äthyl-	— 20	8	2,8
„	+ 5	3	9,8
„	+ 20	2	80,5
„	+ 40	5	55,2
Methyl-	+ 20	2	76,2

[11]) Am. Soc. **52**, 2038 (1930).

Tab. 3
Kondensationsprodukte von Aldehyden mit Nitroessigsäureester*)

Aldehyd	Summenformel	Ausbeute in %	Schmp.	Analyse C Ber. Gef.	H	N
Benzaldehyd	$C_{15}H_{18}O_8N_2$ 354,31	80,5	87-88	50,85 50,71	5,12 5,36	7,91 7,71
Benzaldehyd	$C_{12}H_{14}O_8N_2$ 326,26	76,2	123	47,85 47,80	4,33 4,42	8,59 8,69
Benzaldehyd	$C_{19}H_{29}O_8N_3$ 427,45	88,0	127	53,39 53,65	6,84 6,72	9,83 9,82
Salicylaldehyd	$C_{19}H_{29}O_9N_3$ 443,45	98,1	136	51,46 51,53	6,59 6,49	
o-Nitrobenzaldehyd	$C_{19}H_{28}O_{10}N_4$ 472,45	67,8	126 (Zrs.)			11,86 11,89
m-Nitrobenzaldehyd	$C_{19}H_{28}O_{10}N_4$ 472,45	65,7	121 (Zrs.)	48,30 48,60	5,97 6,02	11,86 11,92
p-Nitrobenzaldehyd	$C_{19}H_{28}O_{10}N_4$ 472,45	60,2	111,5 (Zrs.)	48,30 48,45	5,97 5,98	
o-Chlorbenzaldehyd	$C_{19}H_{28}O_8N_3Cl$ 461,90	96,6	118-119			9,10 9,21
p-Chlorbenzaldehyd	$C_{19}H_{28}O_8N_3Cl$ 461,90	61,7	125			9,10 9,43
Pyridin-2-aldehyd	$C_{18}H_{28}O_8N_4$ 428,44	81,6	131	50,46 50,30	6,59 6,37	13,08 13,04
Furfurol	$C_{17}H_{27}O_9N_3$ 417,41	82,6	124-125 (Zrs.)	48,91 48,95	6,52 6,46	
Chloral	$C_{10}H_{19}O_5N_2Cl_3$ 353,64	34,0	120-121 (Zrs.)	33,96 34,06	5,42 5,42	7,92 7,93

*) Abgesehen von den beiden ersten Beispielen, bei denen Methylamin als Katalysator benutzt wurde, verwendeten wir bei den folgenden Versuchen Diäthylamin.

Mono-diäthylammonium-aci-1,3-dinitro-2-aryl-glutarsäure-diäthylester (II)

0,01 Mol eines reinen aromatischen oder heterocyclischen Aldehyds (Ar-CHO) und 0,022 Mol Nitroessigsäure-äthylester werden in 10 ccm abs. Äthanol gelöst. Hierzu gibt man unter Eiskühlung langsam 0,03 Mol Diäthylamin und läßt das Reaktionsgemisch im verschlossenen Kolben stehen. Schon nach einigen Stunden, manchmal auch erst im Verlaufe von mehreren Tagen, scheidet sich aus der (bei einigen Versuchen braungefärbten) Lösung das Kondensationsprodukt in farblosen Kristallen ab. Am zweiten Tag (spätestens nach sieben Tagen) wird das abgeschiedene Diäthylammoniumsalz abgesaugt, mit Äther zwei- bis dreimal gewaschen und auf Ton abgepreßt. Die Ausbeuten liegen zwischen 60 und 98% d. Th.

Als wir Anisaldehyd nach diesem Verfahren umsetzten, erhielten wir ein Kondensationsprodukt, dessen Analyse nicht genau mit der des zu erwartenden Diäthylammonium-Salzes übereinstimmte. Da sich dieses Produkt jedoch in

Tab. 4
Isoxazolinoxyde

Dinitro-glutarsäure-ester aus Aldehyd	Summenformel	Mol.-gew.	Zersgsp.	Analyse C Ber. Gef.	H	N
Benzaldehyd	$C_{17}H_{22}O_5N_2$	334,36	182	61,06 61,07	6,63 6,79	8,38 8,83
p-Methoxybenzaldehyd	$C_{18}H_{24}O_6N_2$	364,39	186	59,33 59,20	6,64 6,70	7,69 7,80
p-Oxybenzaldehyd	$C_{17}H_{22}O_6N_2$	350,36	198	58,14 58,26	6,32 6,31	
m-Nitrobenzaldehyd	$C_{17}H_{21}O_7N_3$	379,36	181	53,82 54,04	5,58 5,48	
p-Chlorbenzaldehyd	$C_{17}H_{21}O_5N_2Cl$	368,81	195	55,36 55,46	5,74 5,90	
p-Chlorbenzaldehyd	$C_{17}H_{21}O_5N_2Cl$	368,81	165			7,60 7,89

90-proc. Ausbeute in das entsprechende Isoxazolinoxyd umwandeln ließ, war anzunehmen, daß wir auch in diesem Fall das entsprechende Diäthylammoniumsalz in Händen gehabt haben.

Nur einige dieser Dinitro-glutarsäure-ester ließen sich durch vorsichtiges Umkristallisieren aus Äthanol reinigen, ohne sich dabei in die entsprechenden Isoxazolinoxyde umzuwandeln. Die Diäthylammonium-Salze sind löslich in Chloroform und in heißem Benzol, schwer löslich in Äther, Petroläther, Ligroin und Wasser. Beim Schmp. oder wenige Grade darüber tritt Zersetzung ein. (Siehe Tab. III.)

Diäthylammonium-aci-α-nitro-β-oxy-β'-trichlormethyl-propionsäure-äthylester (III)

In der gleichen Weise, wie schon bei der Darstellung von II beschrieben, werden 0,01 Mol Chloral mit 0,02 Mol Nitroessigester umgesetzt. Schon nach einigen Minuten scheidet sich eine feinkristalline Masse ab, die nach dreitägigem Stehen abgesaugt wird. Ausbeute 34% d. Th. Zur Reinigung läßt sich die Verbindung aus Chloroform mit Äther umfällen und aus wenig Alkohol umkristallisieren. Die Eigenschaften sind denen der Verbindung II ähnlich. Schmp. 120—121° (Zers.).

4-Aryl-isoxazolinoxyd-dicarbonsäure-monoäthylester-diäthylamid (IV)

0,01 Mol Dinitro-glutarsäure-ester werden in 10 ccm abs. Äthanol unter Zugabe von 0,02 Mol Diäthylamin 30 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Aus der gelb bis rotbraun gefärbten Lösung fällt nach dem Abkühlen das Isoxazolinoxyd in glänzenden Nadeln aus. Die Ausbeuten liegen zwischen 60 und 90% d. Th. Erhitzt man die Diäthylammoniumsalze der Dinitro-glutarsäure-ester ohne Zusatz von Diäthylamin, so verringert sich die Ausbeute der anfallenden Isoxazolinoxyde (IV) auf 20—30% d. Th.

Die Isoxazolinoxyde sind löslich in Chloroform, Methanol, heißem Äthanol, heißem Benzol und heißem Wasser, schwer löslich in Äther und Petroläther.

Die Darstellung des *4-(p-Oxyphenyl)-Derivats* gelingt, ohne die Zwischenstufe des Dinitroglutarsäureesters zu isolieren, aus p-Oxybenzaldehyd und Nitroessigester. Läßt man diese Reaktionsteilnehmer unter den schon bei der Darstellung von II beschriebenen Bedingungen 6 Tage bei Zimmertemperatur stehen, so kann man das Isoxazolinoxyd in einer Ausbeute von 61% d. Th. erhalten.

4-(p-Methoxyphenyl)-isoxazol-3,5-dicarbonamid (entspr. V)

2,0 g des 4-(p-Methoxyphenyl)-isoxazolinoxyd-dicarbonsäure-monoäthylesterdiäthylamids (entspr. VI) werden mit 20 ccm wäßrigem konz. Ammoniak 10 Minuten auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen in Eiswasser erhält man das 4-(p-Methoxyphenyl)-isoxazol-3,5-dicarbonamid (V) in farblosen, seidigen, langen Nadeln. Schmp. 206—207° (aus Äthanol oder wässerigem Aceton, dem einige Tropfen konz. Ammoniak zugesetzt sind). Ausbeute 0,55 g = 38% d. Th. Das Dicarbonamid ist löslich in heißem Wasser und heißem Alkohol, schwer löslich in Äther und Petroläther.

$C_{12}H_{11}O_4N_3$ (261,23)	Ber.	C 55,17	H 4,24	N 16,09
	Gef.	» 54,99	» 4,19	» 16,05

4-(p-Methoxyphenyl)-isoxazol-dicarbonsäure-3 (od. 5)-monoäthylester (VII)

3,0 g des Diäthylamids (entspr. VI) werden in 20 ccm wasserhaltigem Äther suspendiert. Unter Eiskühlung leitet man in diese Suspension 30 Minuten lang Chlorwasserstoff ein. Es entsteht eine klare, farblose Lösung, die man i. V. zur Trockne eindunstet. Der zurückbleibende Rückstand wird auf dem Wasserbad einige Minuten mit 15 ccm wasserfreiem Benzol behandelt, wobei er teilweise in Lösung geht. Der ungelöste Anteil wurde als Diäthylammoniumchlorid identifiziert. Aus dem Filtrat destilliert man das Benzol i. V. ab. Der Rückstand wird aus wässerigem Äthanol oder aus verd. Essigsäure umkristallisiert. Nach dem Trocknen i. V. schmelzen die farblosen Würfel des Hydrats bei 89—90°. Ausbeute 2,33 g = 92% d. Th. Das Hydrat ist löslich in Alkohol, Essigsäure, Benzol und Toluol, schwerlöslich in Äther und Petroläther.

$C_{14}H_{15}O_7N$ (309,27)	Ber.	C 54,37	H 4,89	N 4,53
	Gef.	» 54,49	» 5,00	» 4,69

Bewahrt man die Substanz i. V. über P_2O_5 etwa zwölf Stunden auf, so verwittern die Kristalle, kleben zusammen und zeigen einen unscharfen Schmp. zwischen 86 und 92°.

Außer durch Einwirkung von Chlorwasserstoff auf 4-(p-Methoxyphenyl)-isoxazolinoxyd-dicarbonsäure-monoäthylester-diäthylamid läßt sich das Isoxazolderivat VII auch mit 30-proc. Essigsäure oder verd. Schwefelsäure gewinnen. Die Mischschmelzpunkte zeigen keine Depression.

Zur Abspaltung des gebundenen Wassers werden 2,0 g des Hydrats mit 30 ccm Toluol zum Sieden erhitzt. Über einen absteigenden Kühler destilliert bei 110° eine milchige Emulsion von Toluol und Wasser ab. Man wiederholt diese Entwässerung noch zweimal mit je 20 ccm frischem Toluol. Die letzte Destillation bricht man ab, bevor alles Toluol überdestilliert ist und fällt das Isoxazol durch Zugabe von wenig Petroläther aus. Die farblosen, glitzernden Nadeln schmelzen nach dem Trocknen i. V. über P_2O_5 bei 110—111°. Ausbeute 1,46 g = 78% d. Th. Die Substanz ist löslich in Alkohol, Benzol und Toluol, schwerlöslich in Wasser, Äther und Petroläther.

$C_{14}H_{13}O_6N$ (291,25)	Ber.	C 57,73	H 4,50	N 4,81
	Gef.	» 57,68	» 4,51	» 4,90

1-Oxy-2-(p-methoxyphenyl)-3-oximino-glutarsäure-monoäthylester-diäthylamid (VIII)

3,64 g des 4-(p-Methoxyphenyl)-isoxazolinoxyd-dicarbonsäure-monoäthylester-diäthylamids (VI) werden mit 0,1 g Platinoxyd als Katalysator in 120 ccm Methanol hydriert. Nach drei Stunden ist die Wasserstoffaufnahme praktisch beendet. Der Katalysator wird abgetrennt und das Lösungsmittel i. V. verdunstet. Es bleiben gelbe Kristalle zurück. Nach einmaligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol beträgt die Ausbeute 3,06 g = 83% d. Th.; Schmp. 134—135°. Durch weiteres Umkristallisieren aus abs. Alkohol steigt der Schmp. auf 139° (Zers.).

Das Oxim ist leicht löslich in Wasser, löslich in Methanol und heißem Äthanol, weniger löslich in Benzol und Chloroform, schwerlöslich in Äther und Petroläther.

$C_{18}H_{26}O_6N_2$ (366,40)	Ber.	C 59,00	H 7,15
	Gef.	» 59,36	» 7,07

Gibt man zu der methanolischen Lösung dieses Oxims einige Tropfen einer wässerigen Lösung von Kupferacetat, so fällt sofort das Kupfersalz in schmutzig grünen Flocken aus. Es gelang jedoch nicht, aus diesem Niederschlag eine analysenreine Substanz zu gewinnen.

4-(p-Methoxyphenyl)-isoxazolin-dicarbonsäure-3 (od. 5)-monoäthylester

1,0 g werden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid übergossen. Dabei tritt schon in der Kälte eine rotbraune Färbung auf, die sich bei dem anschließenden Erwärmen des Gemisches auf dem Wasserbad noch vertieft. Nach 5 Minuten verdünnt man die Mischung mit 5 ccm Wasser und erwärmt nochmals kurz, um das überschüssige Essigsäureanhydrid zu zersetzen und destilliert die Essigsäure i. V. ab. Es bleibt ein dunkel-rotbrauner Rückstand zurück, aus dem sich nach Anfeuchten mit Äthanol eine schwach rosagefärbte Kristallmasse der Isoxazolincarbonsäure abscheidet. Diese wird abgesaugt und auf Ton abgedrückt. Schmp. 195° (Zers.).

Ausbeute 0,34 g = 42% d. Th. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 20-proc. Essigsäure erhöht sich der Schmp. des nun farblosen Isoxazolins auf 196° (Zers.). Die Verbindung ist löslich in Essigsäure, weniger löslich in Alkohol, schwer löslich in Wasser, Äther und Petroläther.

$C_{14}H_{15}O_6N$ (293,27)	Ber.	C 57,33	H 5,16	N 4,78
	Gef.	» 57,37	» 5,13	» 5,06

4-(p-Methoxyphenyl)-isoxazolin-3,5-dicarbonsäure-diäthylester

1,0 g von VIII werden in 10 ccm abs. Äthanol suspendiert. In dieses Gemisch leitet man unter Eiskühlung etwa 30 Minuten einen trockenen HCl-Strom ein und läßt die jetzt klare, gelbliche Lösung anschließend noch 1—2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. V. bleibt eine bräunliche, teilweise feste Masse zurück. Behandelt man diesen Rückstand mit 10 ccm wasserfreiem Benzol einige Minuten auf dem heißen Wasserbad, so geht er teilweise in Lösung. Nach dem Abfiltrieren läßt sich der ungelöste Anteil als Diäthylamin-hydrochlorid identifizieren. (0,19 g = 63% d. Th.)

Das Filtrat wird durch Abdestillieren des Benzols i. V. zur Trockne eingedunstet und der verbleibende Rückstand aus wässerigem Methanol umkristallisiert. Ausbeute 0,47 g = 54% d. Th. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus wässerigem Methanol erhält man das reine Isoxazolin-derivat in farblosen Nadeln. Schmp. 187° (Zers.).

$C_{16}H_{19}O_6N$ (321,32)	Ber.	C 59,80	H 5,96	N 4,36
	Gef.	» 59,85	» 6,02	» 4,35

Über einige Anlagerungs- und Kondensationsreaktionen des Nitroessigsäureäthylesters

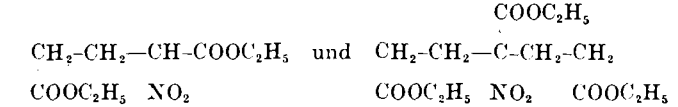
Über aliphatische Nitroverbindungen IV

Von *Alfred Dornow* und *Albert Frese*

Mit Nitroalkanen sind schon zahlreiche Anlagerungs- und Kondensationsreaktionen durchgeführt worden. Die Addition an die C,C-Doppelbindung wurde zuerst von E. P. Kohler[1]) beschrieben. Die Anlagerung an die C,N-Doppelbindung wurde zuerst von Ch. Mayer[2a]) durchgeführt und ist in den letzten Jahren etwa gleichzeitig von Hurd und Strong[2]), sowie von Leonhard, Leubner und Burk[3]) wieder bearbeitet worden. Die Kondensation von Benzaldehyd mit Nitromethan wurde schon kurz nach der Darstellung der ersten aliphatischen Nitroverbindungen von Priebs[4]) durchgeführt. L. Henry[5]) fand zehn Jahre später, daß es sich hierbei um eine der Aldolkondensation ähnliche Reaktion handelt und diese auch mit aliphatischen Aldehyden leicht ausgeführt werden kann. Die Umsetzung von Nitroalkanen mit Ketonen gelang erst später Fraser und Kon[6]).

Noch reaktionsfähiger als bei den Nitroalkanen ist erwartungsgemäß die Methylengruppe des Nitroessigesters, mit dem eigenartigerweise noch kaum Reaktionen durchgeführt wurden.

Mit Benzyl-trimethyl-ammonium-hydroxyd als Katalysator gelang N. J. Leonhard und G. L. Shoemaker[7]) die Addition von einem bzw. zwei Molen Acrylsäureester an diese Nitroverbindung zu folgenden Umsetzungsprodukten:



Besonders glatt erfolgt die Anlagerung von Nitroessigester an α,β-ungesättigte Ketone. Schon bei Zimmertemperatur erhielten

[1]) Am. Soc. **38**, 889 (1916); **41**, 764 (1919); **44**, 624 (1922); **45**, 2144 (1923); **48**, 2425 (1926).

[2]) Am. Soc. **72**, 4813 (1950).

[2a]) Bull. soc. chim., [3], **33**, 395 (1905).

[3]) Journ. org. Chem. **15**, 979 (1950).

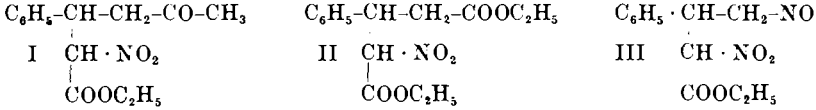
[4]) A. **225**, 319 (1884).

[5]) Compt. rend. **120**, 1265 (1895).

[6]) Chem. Soc. **1934**, 604; vgl. H. B. Hass und E. F. Riley, Chem. Rev. **32**, 384 (1943).

[7]) Am. Soc. **71**, 1760 (1949).

wir aus Benzalaceton sowohl mit Diäthylamin als auch mit Benzyl-trimethyl-ammonium-hydroxyd als Katalysator die Additionsverbindung (I) in guter Ausbeute.



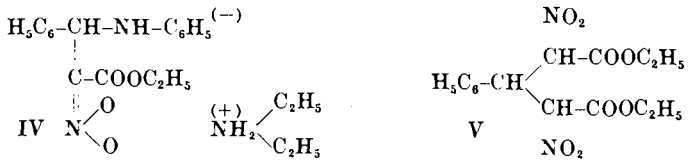
Auch die entsprechende Umsetzung von Nitroessigester mit Zimtsäureester ist mit Benzyl-trimethyl-ammonium-hydroxyd bzw. -butoxyd zu erreichen. Den 1-Nitro-2-phenyl-glutarsäureester (II) erhielten wir durch dreitägiges Erwärmen der Komponenten auf 70°.

Die Addition von Nitroessigester an Phenylnitroäthylen zu III erfolgt in Ligroin augenblicklich und fast quantitativ mit Diäthylamin als Katalysator. Als Nebenprodukt entsteht hierbei in sehr geringen Mengen Poly-nitrostyrol.

Nitroessigester lagert sich auch an Azobenzol an bei Anwendung von äquimolaren Mengen Diäthylamin. Das in Ligroin erhaltene Diäthylammonium-salz des Adduktes ist allerdings nicht sehr beständig und zerfällt in wäßriger Lösung wieder in die Ausgangsprodukte.

Die Unbeständigkeit dieses Adduktes führt zur Annahme, daß für eine Anlagerung eine polare Doppelbindung erforderlich ist. Bei den bisher durchgeführten Umsetzungen war diese Voraussetzung erfüllt. Um diese Annahme zu überprüfen, wurde versucht, Nitroessigester an Cyclohexen und Cyclohexadien anzulagern. Wie erwartet, gelang in beiden Fällen diese Umsetzung nicht.

Mit Schiffschen Basen, deren Doppelbindung polaren Charakter besitzt, reagiert Nitroessigester in Ligroin oder Petroläther in der Kälte nach Zusatz von äquimolekularen Mengen Diäthylamin zu den gut kristallisierenden Diäthylammonium-salzen der *aci*-Nitroaddukte (IV). Diese Verbindungen sind jedoch sehr unbeständig und nur in trockenem Zustand einige Zeit haltbar. In Alkohol und zum Teil bereits in Äther setzen sie sich schnell zu den 1,3-Dinitro-2-aryl-glutarsäure-estern (V) um. Man muß annehmen, daß der Nitroessigester wie auch die Anilinkomponente in den Addukten sehr locker gebunden sind, denn schon beim Umfällen aus Chloroform mit Petroläther gehen sie zum Teil in die Dinitro-glutarsäureester über, daneben treten Azomethin und Aniline auf. Die Addukte



können also direkt als Überträger von Nitro-essigester aufgefaßt werden. Zwei dieser Verbindungen reagieren derart, daß eine von ihnen den Nitro-essigester auf das zweite Molekül der Anlagerungsverbindung überträgt, den diese nun unter Ersatz der Anilinkomponente anlagert.

In einigen Fällen war es infolge der Unbeständigkeit der Addukte nicht möglich, diese zu isolieren. Es muß jedoch angenommen werden, daß sie auch hier als Zwischenprodukte entstehen, aber sofort zu den Dinitro-glutarsäure-estern (V) weiterreagieren. Auch zeigte sich, daß die Beständigkeit der Addukte von der Anzahl und der Eigenschaft der Substituenten sowohl der Aldehyd- als auch der Anilinkomponente abhängt. Ist die Schiffsche Base mehrfach substituiert, so gelingt die Isolierung der Addukte nicht. Ebenso ist es nicht möglich, die Additionsverbindung zu erhalten, wenn diese eine Oxygruppe enthält. Es entstehen in Ligroin bei 0° hier sofort die Dinitro-glutarsäure-ester (entspr. V).

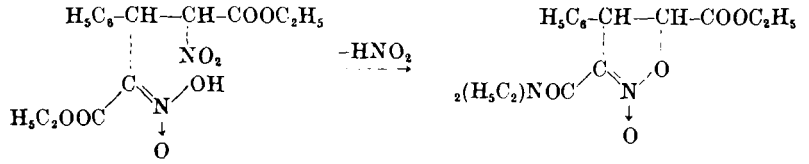
Umsetzung von Nitroessigester mit Schiffschen Basen (und Diäthylamin)

Im Fall des Benzalanilins konnte das Addukt (entspr. IV) sowie seine Umwandlungsprodukte, der 1,3-Dinitro-2-aryl-glutarsäure-ester (V) und das Isoxazolinoxyd isoliert werden, und zwar das Addukt in Ligroin bei Zimmertemperatur, in Alkohol bei Zimmertemperatur der Dinitro-glutarsäure-ester, in Alkohol beim Erhitzen das Isoxazolinoxyd.

Ebenso verhalten sich: Benzal-p-toluidin, Benzal-p-phenetidin, Benzal-m-nitranilin, Benzal-p-nitranilin, o-Nitrobenzal-anilin, m-Nitrobenzal-anilin, p-Nitrobenzal-anilin, p-Methoxybenzal-anilin, o-Chlorbenzal-anilin, p-Chlorbenzal-anilin, Benzal-methylamin. o-Oxybenzal-anilin, Furfuryliden-p-phenetidin, Pyridal-2-p-phenetidin sowie Pyridal-3-p-phenetidin lieferten kein Isoxazolinoxyd, während beim o-Oxybenzal-anilin, p-Oxybenzal-anilin und beim m-Nitrobenzal-p-toluidin das primäre Addukt nicht isoliert werden konnte, wohl aber deren Umwandlungsprodukte.

Ein Einfluß der Stellung der Substituenten auf die Beständigkeit der Schiffschen Base bzw. deren Addukte war nicht zu bemerken. Es konnte lediglich festgestellt werden, daß Azomethine, die im Aldehyd- oder Anilinteil in o-, m- oder p-Stellung nitriert sind, besonders schnell Nitroessigester anlagern.

Beim Erhitzen in Alkohol, namentlich in Gegenwart von zusätzlichem Diäthylamin, bilden sich unter Abspaltung von Salpetriger Säure Isoxazolinoxyde.



Das vorher salzartig gebundene Diäthylamin bildet dabei mit einer oder auch mit beiden Estergruppen das entsprechende Amid. Bei den erhaltenen Monoamiden ist noch nicht sichergestellt, daß die Amidgruppe sich in 3-Stellung befindet.

D. E. Worrall[8]) hat für die Bildung des Triphenyl-isoxazolinoxydes durch Erhitzen von Nitrostilben mit Phenylnitromethan ein Reaktionsschema aufgestellt[9]), nach dem durch Abspaltung von Salpetriger Säure zunächst ein Nitroolefin entsteht, aus welchem sich dann durch Ringschluß das Triphenyl-isoxazolinoxyd bildet. Es ist jedoch auch durchaus möglich, daß der Ringschluß direkt bei der Abspaltung der Salpetrigen Säure erfolgt, wie wir es hier formuliert haben. Diese Formulierung würde den Einfluß des Diäthylamins erklären. Zum Ringschluß muß die *aci*-Nitroform vorliegen.

Besonders leicht findet der Ringschluß bei einigen durch Oxy- bzw. Methoxygruppen kernsubstituierten Dinitro-aryl-glutarsäureestern statt. Aus den Schiffschen Basen des 4-Oxy-benzaldehyds, des 4-Methoxy-benzaldehyds und des 2-Oxy-naphthaldehyds erhält man, wie auch aus den Aldehyden selbst, bei der Kondensation mit Nitroessigester in Alkohol bei Zimmertemperatur sofort die entsprechenden Isoxazolinoxyde. Die Isolierung der dazugehörigen Glutarsäureester gelingt nur in Ligroin bei Eiskühlung. In alkoholischer Lösung erhält man aus diesen Azomethinen auch bei Eiskühlung sofort die Isoxazolinoxyde. Eigenartigerweise gelingt es beim 2-Oxy-benzal-anilin nicht, den Ringschluß durchzuführen. Auf sterische Hinderung kann dieses nicht zurückgeführt werden, da ja der 2-Oxy-naphthaldehyd, wie auch dessen Schiffsche Base schon bei Zimmertemperatur mit Nitroessigester zum Isoxazolinoxyd reagieren. Außerdem erfolgt der Ringschluß glatt bei den o-Chlor- substituierten Derivaten, obgleich der Wirkungsradius des Chlors größer ist als der der Hydroxylgruppe. Die Dinitro-pyridyl- bzw. -furfuryl-glutarsäure-ester waren unter diesen Bedingungen nicht in die Isoxazolinoxyde überzuführen.

Die Isoxazolinoxyde lassen sich durch katalytische Hydrierung mit Platin oder Palladium leicht zu den Oximen aufspalten, aus denen durch Einwirkung von Eisessig oder alkoholischer Salzsäure unter Wasserabspaltung der Ring zum Isoxazolin wieder zu schließen ist. Durch Wasserabspaltung mit Säuren oder Alkalien erhält man aus den Isoxazolin-oxyden die Isoxazole[10]).

Bei der Kondensation von aliphatischen Nitroverbindungen mit Aldehyden haben sich primäre Amine als besonders wirksame

[8]) Am. Soc. **57**, 2299 (1935), vgl. F. Heim, B **44**, 2019 (1911).
[9]) Sieho A. **578**, 116 (1952).
[10]) Vgl. Am. Soc. **52**, 2038 (1930).

Katalysatoren erwiesen. Dies erklären Hass und Riley[11]) wie auch Crowell und Ramirez[12]) dadurch, daß sich aus den Aldehyden mit den primären Aminen zunächst Schiffsche Basen bilden, die dann mit dem Nitroalkan weiterreagieren. Worrall[13]) zog diesen Reaktionsverlauf schon früher in Betracht, jedoch nur bei Verwendung von aromatischen Aminen als Katalysator. Da Schiffsche Basen aber auch aus aliphatischen Aminen sehr leicht entstehen, kann die Bildung von Azomethinen auch in Gegenwart von primären aliphatischen Aminen als erste Reaktionsstufe angenommen werden.

Von besonderem Interesse erschien es uns daher, festzustellen, ob auch Schiffsche Basen mit aliphatischer Aminkomponente zur Anlagerung von Nitroessigester benutzt werden können. Ohne Zugabe eines Katalysators fällt im Fall des Benzal-methylamins in Ligroin augenblicklich das allerdings sehr unbeständige Addukt aus. Es muß sofort isoliert werden. Anderenfalls reagiert es schnell weiter zum Methylammoniumsalz des aci-Dinitro-phenyl-glutarsäure-esters.

Da wir das Methylammoniumsalz des Adduktes isolierten, muß angenommen werden, daß ein Teil der Schiffschen Base durch Nitroessigester aufgespalten wird unter Bildung des Methylammoniumsalzes des Nitroessigesters, das sich dann an das nicht aufgespaltene Benzalmethylamin anlagert. Ähnlich wird auch beim Hydrobenzamid die C, N-Doppelbindung durch Nitroessigester ohne Zusatz eines Katalysators aufgespalten. Wir erhielten augenblicklich das Ammoniumsalz des Nitroessigesters, das mit dem entstandenen Benzaldehyd bzw. dem nicht aufgespaltenen Hydrobenzamid zum Ammoniumsalz des 1,3-Dinitro-2-phenyl-glutarsäure-esters weiterreagiert.

Bei Verwendung von Schiffschen Basen mit aromatischer Amin-Komponente ist infolge der größeren Beständigkeit eine Abspaltung von Amin zur Bildung des *aci*-Nitro-salzes nicht möglich. Um hierbei den Nitroessigester in die reaktionsfähige *aci*-Form zu überführen, ist ein weiterer Zusatz von Amin, in unserem Falle von Diäthylamin, nötig. Zur Überprüfung dieser Annahme setzten wir die vorher isolierten Salze des Nitroessigesters mit Aldehyden und Schiffschen Basen um. Diese Salze reagieren mit den Azomethinen, wie erwartet, ohne Zusatz eines weiteren Katalysators zu den Salzen der Dinitro-glutarsäure-ester oder gleich zu den Isoxazolinoxyden.

Nach den bisher beschriebenen Untersuchungen müßte die Umsetzung von aromatischen Aldehyden mit Nitroessigester in

[11]) Chem. Rev. **32**, 409 (1943).
[12]) Am. Soc. **73**, 2268 (1951).
[13]) Am. Soc. **69**, 2218 (1947).

Gegenwart von Methylamin ebenfalls den auf S. 123 formulierten Verlauf nehmen.

Der Katalysator reagiert zum Teil unter Bildung von Benzalmethylamin, zum Teil unter Bildung des Methylammoniumsalzes des *aci*-Nitroessigesters. An die Schiffsche Base lagert sich dann, wie oben beschrieben, Nitroessigester an, wobei das aus Benzalmethylamin und Nitroessigester isolierte Addukt als Methylammoniumsalz entsteht. Schließlich wird der am Kohlenstoff gebundene Methylamin-rest durch ein zweites Mol Nitroessigester ersetzt.

Die Bildung des Dinitro-glutarsäure-esters aus dem Addukt von Nitroessigester und Schiffscher Base kann durch Verdrängung der Aminkomponente durch Nitroessigester erklärt werden. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß zunächst Anilin abgespalten wird und der Nitroessigester sich an das entstehende Nitroolefin anlagert. Die Isolierung dieses Nitroolefins gelang uns zwar nicht; dieses wird aber auf die große Reaktionsfähigkeit des Nitroessigesters zurückzuführen sein, der sich augenblicklich an das Nitroolefin anlagert.

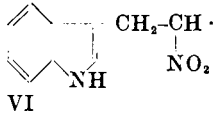
Die Abspaltung von Anilin und Isolierung des Nitroolefins ist beim 1-Phenyl-1-anilino-2-nitro-äthan möglich. Hurd und Strong[2]) wie auch Leonhard und Mitarbeiter[3]) stellten diese Verbindung durch Anlagerung von Nitromethan an Benzalanilin, wie schon erwähnt, dar. Auf Grund der Theorie, daß Schiffsche Basen bei der Kondensation von Nitroalkanen mit Aldehyden in Gegenwart primärer Amine als Zwischenprodukte auftreten, hatten sie die Bildung von Nitroolefinen erwartet. Tatsächlich läßt dieses sich sehr leicht aus dem Addukt erhalten. Gibt man zu der alkoholischen Lösung der Anlagerungsverbindung von Nitromethan an Benzal-anilin wenige Tropfen Diäthylamin, so fällt bald Poly-nitrostyrol aus.

Das primär entstandene Phenyl-nitro-äthylen polymerisiert sich unter dem Einfluß von Diäthylamin. Versetzt man das Addukt mit Nitroessigester und Diäthylamin, so erhält man in fast quantitativer Ausbeute das Diäthylammoniumsalz des 1-*aci*-1,3-Dinitro-2-phenyl-buttersäure-äthylesters, das wir, wie beschrieben, aus Phenyl-nitro-äthylen und Nitroessigester in Gegenwart von Diäthylamin schon erhalten hatten.

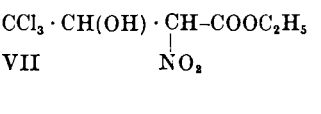
Damit ist die Annahme von Hass und Riley[10]) wie auch von Crowell und Ramirez[11]) experimentell gestützt, nämlich, daß bei der Umsetzung von Aldehyden mit Nitroalkanen unter dem Einfluß von primären Aminen Schiffsche Basen als Zwischenprodukte auftreten; gleichzeitig wurde hierdurch der Reaktionsverlauf für die Umsetzung von Aldehyden mit Nitroessigester bewiesen.

Worrall[13]) nimmt bei Verwendung von aliphatischen primären, sekundären und tertiären Aminen als erste Stufe nur Salzbildung mit der Nitro-verbindung an. Bei Verwendung von sekundären Aminen wäre aber zu erwägen, ob nicht auch hier gleichzeitig eine Reaktion mit der Aldehyd-gruppe unter Bildung von Mannich-Basen bzw. von Kondensationsprodukten aus einem Mol Aldehyd und zwei Molen sekundärem Amin als erste Reaktionsstufe anzunehmen ist. Diese Verbindungen müßten dann unter Ersatz des basischen Anteils durch Nitroessigester in unserem Falle die Dinitro-glutarsäure-ester ergeben. Daß Mannich-Basen in dieser Weise mit Nitroessigester reagieren können, zeigten kürzlich Little und Weisblat[14]), die Gramin mit Nitroessigester in siedendem Xylol umsetzten und dabei unter Abspaltung von Dimethylamin α-Nitro-β-indolyl-propionsäureester (VI) erhielten.

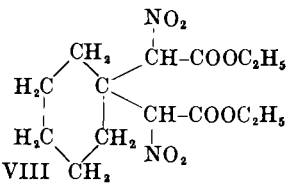
Unsere Versuche bestätigten diese Annahme. Bei der Umsetzung von Benzal-dipiperidid und o-Oxy-benzal-dipiperidid mit Nitroessigester und Diäthylamin entstehen nach kurzem Stehen bei Zimmertemperatur die Diäthylammoniumsalze der Dinitro-aryl-glutarsäure-ester. Die Piperidin-reste wurden also durch den Nitroessigester schon bei Zimmertemperatur verdrängt. Eine ähnliche Reaktion erfolgt bei der Umsetzung von Chloral-p-toluidin mit Nitroessigester (VII).



VI



VII



VIII

Bei Anwendung von tertiären und quartären Basen als Katalysatoren, ist dagegen nur Salzbildung mit der Nitrogruppe anzunehmen, wie wir auch durch Isolierung eines solchen Salzes bei der Anlagerung von Nitroessigester an Benzalaceton nachweisen konnten. Das Addukt selbst war von uns als Diäthylammoniumsalz isoliert worden. Bei Zimmertemperatur reagierte die Ketogruppe nicht mit Nitroessigester. Wohl aber konnten wir nach dreitägigem Erhitzen auf 60—70° Ketogruppen, z. B. im Cyclohexanon (VIII) und Acetophenon, mit zwei Molen Nitroessigester

[14]) Am. Soc. **69**, 2118 (1947).

kondensieren, und zwar in Gegenwart von Benzyl-trimethyl-ammonium-hydroxyd bzw. besser dem -butoxyd.

Die Kondensation entspricht der Umsetzung von Nitroalkanen mit Ketonen, die Fraser und Kon[6]) zum ersten Male durchführten, denen es aber nicht gelang, Nitroessigester mit Ketonen in Reaktion zu bringen[6]).

Die Kondensation von Nitroverbindungen mit der Carbonylgruppe kann folgenderweise formuliert werden:

Die Carbonyl-verbindung reagiert mit der Methylengruppe des Anions der Nitroverbindung, die z. T. in Carbeniat-Struktur vorliegt, unter Einlagerung des freien Elektronenpaares der Nitroverbindung in die Oktettlücke der aufgerichteten CO-Gruppe.

In Übereinstimmung mit der Formulierung der Claisen-Kondensation von Eistert[15]) wird unter dem Einfluß des basischen Katalysators ein Proton der Methylengruppe abgespalten. Durch Anlagerung dieses Protons an den Sauerstoff der Carbonylgruppe bildet sich das Anion des Nitroalkohols. Wird dagegen die Hydroxylgruppe als Anion abgespalten, so entsteht das Nitroolefin, das in seiner Carbenium-carbeniat-Struktur in die Oktettlücke ein zweites Anion der Nitroverbindung in ihrer Carbeniat-Form anlagern kann unter Bildung der Dinitroverbindung.

Die Wasserabspaltung des primär entstandenen Nitroalkohols wird durch das Vorhandensein einer tertiären alkoholischen Hydroxylgruppe begünstigt. Außerdem wird sie dadurch erleichtert, daß ein System von konjugierten Doppelbindungen entsteht, zu dem beim Nitroessigester die Doppelbindung der Carboxyl-gruppe in Konjugation hinzukommt.

Bei der Umsetzung von aromatischen Aldehyden mit aliphatischen Nitroverbindungen bildet sich zunächst ein sekundärer Nitro-alkohol. Durch Wasserabspaltung entsteht hier ein konjugiertes System, an dem auch die Doppelbindungen des Benzolkerns beteiligt sind, wodurch die Bildung des Nitroolefins wiederum begünstigt wird.

Die Anlagerung von Nitroessigester an Schiffsche Basen kann analog formuliert werden. An Stelle der OH^--Gruppe wurde hier die RNH^--Gruppe abgespalten.

Wir glauben, hiermit einen Beitrag zum Problem der Kondensation von Carbonyl-verbindungen mit aliphatischen Nitroverbindungen in Gegenwart von Aminen gegeben zu haben.

Die Versuche werden fortgesetzt. Für die Unterstützung der Arbeit danken wir der Dr. F. Raschig-GmbH.

Beschreibung der Versuche

I. Anlagerung von Nitroessigester an die Kohlenstoff-Doppelbindung

a) In Gegenwart von Diäthylamin als Katalysator

Diäthylammoniumsalz des 1-Nitro-2-phenyl-1-carboxyäthyl-pentanon-4 (I)

Äquimolekulare Mengen Benzalaceton und Nitroessigsäure-äthylester werden unter guter Eiskühlung in Ligroin langsam mit äquivalentem Zusatz von Diäthylamin versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Schon nach einigen

[15]) Tautomerie und Mesomerie, Sammlung chem. und chem.-techn. Vorträge, S. 130 (1938).

Minuten kristallisiert das ölige Reaktionsprodukt in langen Nadeln. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin schmelzen die farblosen Kristalle bei 114°. Ausbeute 92% d. Th.

$C_{18}H_{28}O_5N_2$ (352,42) Ber. C 61,45 H 7,99
Gef. » 61,49, 61,25 » 8,20, 8,33

Diäthyl-ammonium-salz des 1-aci-1,3-Dinitro-2-phenyl-buttersäure-äthylesters

1. Aus Phenyl-nitroäthylen.

Äquimolekulare Mengen Phenyl-nitro-äthylen, Nitroessigester und Diäthylamin werden, wie soeben beschrieben, in Ligroin umgesetzt. Das Addukt fällt sofort aus. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt das Produkt bei 98°. Ausbeute 97% d. Th.

$C_{16}H_{25}O_6N_3$ (355,40) Ber. N 11,81 Gef. N 12,06

Als Nebenprodukt entstehen geringe Mengen Poly-nitrostyrol.

2. Aus 1-Phenyl-1-anilino-2-nitro-äthan.

Äquimol. Mengen 1-Phenyl-1-anilino-2-nitro-äthan (durch Anlagerung von Nitromethan an Benzal-anilin[2,3]), Nitroessigester und Diäthylamin werden in einem Gemisch von Äther/Ligroin stehen gelassen. Nach wenigen Stunden kristallisiert das Diäthylammoniumsalz aus. Schmp. 98°. Ausbeute 96% d. Th.

In Ligroin ohne Zusatz von Äther erhält man als Nebenprodukt Poly-nitrostyrol. — Versetzt man eine alkoholische Lösung von 1-Phenyl-1-anilino-1-nitro-äthan mit wenigen Tropfen Diäthylamin, so fällt nach einigen Minuten Poly-nitrostyrol aus.

b) In Gegenwart von Benzyl-trimethyl-ammonium-hydroxyd als Katalysator

1-Nitro-2-phenyl-glutarsäure-diäthyl-ester (II)

Zu 3,7 g Nitroessigester werden 2 ccm einer 40-proc. wäßrigen Lösung der quartären Base und 4 ccm Dioxan gegeben. Nach Zugabe von 4 g Zimtsäure-äthylester erwärmt man das Reaktionsgemisch drei Tage auf 60°. Anschließend säuert man unter Eiskühlung mit 5 ccm 1n-Salzsäure schwach an und wäscht nach Zugabe von Äther dreimal mit 15 ccm Wasser.

Nach dem Abdampfen des Äthers wird das Produkt i. V. fraktioniert. Sdp. 176—178°/1. Ausbeute 4,6 g = 66% d. Th.

Bei 24-stündigem Erwärmen auf 60° beträgt die Ausbeute nur 35% d. Th.

$C_{15}H_{19}O_6N$ (309,30) Ber. N 4,54 Gef. N 5,04

Anlagerung an Benzalaceton

2,9 g Benzal-aceton werden in abs. Alkohol mit 2,6 g Nitroessigester und 0,4 ccm einer 40-proc. wäßrigen Lösung der quartären Base umgesetzt. Nach 14 Tagen wird i. V. eingedampft. Es bleibt eine braune Schmiere zurück, die mit Äther durchgeschüttelt wird. Bis auf einen geringen farblosen, kristallinen Rückstand geht alles in Lösung. Man saugt ab und wäscht den Rückstand mit Äther aus. Schmp. 175°. Nach der Analyse handelt es sich um das Benzyl-trimethyl-ammonium-salz des Nitroessigesters. Ausbeute etwa 30 mg.

$C_{14}H_{24}O_5N_2$ (298,36) Ber. N 9,39 Gef. N 9,54

Die ätherische Lösung wird mit 1,5 g Diäthylamin versetzt. Sofort scheiden sich farblose Kristalle ab, die mit Äther gewaschen und aus Ligroin umkristallisiert werden. Schmp. 114°. Mischschmp. mit dem Diäthyl-ammonium-salz von I zeigt keine Depression. Ausbeute 3,8 g = 54% d. Th.

$C_{18}H_{28}O_5N_2$ (352,42) Ber. N 7,95 Gef. N 7,90

II. Anlagerung an Azobenzol

Molekulare Mengen Azobenzol und Nitroessigester werden in Ligroin gelöst. Nach Zusatz eines Moles Diäthylamin tritt schnell Kristallisation ein. Die langen Nadeln werden mit Petroläther gewaschen. Schmp. 88°. Ausbeute 82% d. Th.

$C_{20}H_{28}O_4N_4$ (388,46) Ber. N 14,41 Gef. N 14,30

III. Anlagerung von Nitroessigester an Schiffsche Basen

Diäthyl-ammonium-salz des aci-α-Nitro-β-phenyl-β-anilino-propionsäureäthylesters

5,4 g Benzal-anilin werden in Ligroin gelöst und unter guter Kühlung 3,9 g Nitroessigester und langsam 2,3 g Diäthylamin zugesetzt. Nach etwa 12 Stunden kristallisiert das Addukt aus. Zur Reinigung kann es in Chloroform gelöst und mit Petroläther gefällt werden. Wichtig hierbei ist, daß das Produkt nicht zu lange gelöst ist, da es sich schnell weiter umsetzt. Ausbeute 11,5 g = 99% d. Th. Schmp. 106°.

Die Anlagerungsverbindungen an die übrigen Schiffschen Basen können nicht aus Chloroform/Petroläther umgefällt werden. Sie setzten sich hierbei selbst bei schnellem Arbeiten zu den Dinitro-aryl-glutarsäure-estern um. Zur Reinigung können sie nur mit Petroläther, Ligroin oder Äther gewaschen werden. Wichtig bei der Isolierung der Addukte ist, daß sie nach dem Auskristallisieren möglichst schnell vom Lösungsmittel abgesaugt werden, da sie sich auch in Ligroin bei längerem Stehen weiter umsetzen. Aus diesem Grunde ist es auch vorteilhaft, die Kristallisation durch Reiben mit einem Glasstab zu beschleunigen.

Pyridal-2-p-phenetidin. 3,2 g Pyridin-2-aldehyd und 4,1 g p-Phenetidin — beide frisch destilliert und gut vorgekühlt — unter Eiskühlung zusammengeben. Das Azomethin scheidet sich nach wenigen Sekunden ab. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin schmilzt es bei 56°. Ausbeute 6,6 g = 98% d. Th.

$C_{14}H_{14}ON_2$ (226,27) Ber. N 12,39 Gef. N 12,59

Diäthyl-ammonium-salz des aci-α-γ-Dinitro-β-phenyl-glutarsäure-esters (V)

Arbeitet man das Addukt (IV) nicht sofort auf, sondern läßt es einige Tage in der Lösung stehen, so erhält man unter Verdrängung der Anilinkomponente durch ein zweites Mol Nitroessigester den Dinitro-phenyl-glutarsäure-ester (V). Einige Addukte gehen schon nach wenigen Stunden in die Dinitro-glutarsäure-ester über.

Zur präparativen Darstellung der Dinitro-glutarsäure-ester setzt man die Azomethine am besten in einer Lösung von 50% abs. Alkohol und 50% Äther mit zwei Molen Nitroessigester und Diäthylamin um. Nach wenigen Stunden kristallisiert das Salz des Kondensationsproduktes aus. Weniger gut ist die Ausbeute in Benzol oder Chloroform als Lösungsmittel. Zudem ist die Reaktionsgeschwindigkeit geringer als in Alkohol. Beim Umkristallisieren aus Alkohol muß sehr schnell erhitzt und wieder abgekühlt werden, da anderenfalls unter Abspaltung von salpetriger Säure das Isoxazolinoxyd gebildet wird. Dinitro-β-(p-oxyphenyl)- bzw. β-(p-Methoxyphenyl)-glutarsäureester können aus diesem Grunde aus Alkohol nicht umkristallisiert werden. Sie sind nur in Ligroin unter Eiskühlung zu erhalten, da sie bei höherer Temperatur selbst in Ligroin die Isoxazolinoxyde bilden.

Darstellung der Isoxazolinoxyde

Durch Erhitzen der alkoholischen Lösung der meisten Dinitro-aryl-glutarsäure-ester entstehen die Isoxazolinoxyde. Sind diese in Alkohol zu leicht löslich, so werden sie durch Zusatz von Äther gefällt. Die Ausbeute wird durch Zugabe von Diäthylamin beim Erhitzen beträchtlich gesteigert.

Tab. 1

Umsetzungsprodukte von Nitroessigester mit Schiffschen Basen

I. Addukte

Azomethin	Zersp.	Ausb. i. %	Formel	Ber.	Gef.
Benzal-anilin	106	99	$C_{21}H_{29}O_4N_3$	C 65,10 H 7,55 N 10,85	64,73 7,52 10,90
Benzal-p-toluidin.....	86	94	$C_{22}H_{31}O_4N_3$	N 10,46	10,67
Benzal-p-phenetidin ...	106	96	$C_{23}H_{33}O_5N_3$	N 9,74	9,78
Benzal-m-nitranilin ...	109	93	$C_{21}H_{28}O_6N_4$	N 12,96	12,91
Benzal-p-nitranilin	120	95	$C_{21}H_{28}O_6N_4$	N 12,96	13,16
Benzal-methylamin ...	78	97	$C_{13}H_{20}O_4N_3$	C 55,03 H 7,16 N 14,88	54,80 6,31 15,05
o-Nitro-benzal-anilin...	105	95	$C_{21}H_{28}O_6N_4$	N 12,96	13,04
m-Nitro-benzal-anilin .	113	96	$C_{21}H_{28}O_6N_4$	N 12,96	12,98
m-Nitro-benzal-p-toluidin	—	—	—	—	
p-Nitro-benzal-anilin...	105	86	$C_{21}H_{28}O_6N_4$	N 12,96	12,99
o-Oxy-benzal-anilin....	—	—	—	—	
2-Oxy-naphthyliden-anilin.....	—	—	—	—	
p-Oxy-benzal-anilin ...	—	—	—	—	
p-Methoxy-benzal-anilin	—	—	—	—	
o-Chlorbenzal-anilin ...	108	98	$C_{21}H_{28}O_4N_3Cl$	N 9,96	10,31
p-Chlorbenzal-anilin ...	84	99	$C_{21}H_{28}O_4N_3Cl$	N 9,96	9,94
Pyridal-2-p-phenetidin	86	95	$C_{22}H_{32}O_5N_4$	N 12,96	13,20
Pyridal-3-p-phenetidin	103	82	$C_{22}H_{32}O_5N_4$	N 12,96	13,04
Furfuryliden-p-phenetidin	112	85	$C_{21}H_{31}O_6N_3$	N 9,97	9,96

II. Dinitro-glutarsäureester

Benzal-anilin	129	94—98	$C_{19}H_{29}O_8N_3$	C 53,48 H 6,79 N 9,84	53,65 6,72 9,82
Benzal-p-toluidin.....	129	95	$C_{19}H_{29}O_8N_3$	C 53,48 H 6,79	53,28 6,63
Benzal-p-phenetidin ...	129	92	„	—	
Benzal-m-nitranilin ...	129	89	„	—	
Benzal-p-nitranilin	129	84	„	—	
Benzal-methylamin ...	103	86	$C_{16}H_{23}O_8N_3$	N 10,81	11,03
o-Nitro-benzal-anilin...	126	82	$C_{19}H_{28}O_{10}N_4$	C 48,29 H 5,97	48,32 6,16

Tab. 1 (Fortsetzung)

Azomethin	Zersp.	Ausb. i. %	Formel	Ber.	Gef.
m-Nitro-benzal-anilin	121	90	$C_{19}H_{28}O_{10}N_4$	C 48,29 H 5,97 N 11,86	48,60 6,02 11,92
m-Nitro-benzal-p-toluidin	121	95	$C_{19}H_{28}O_{10}N_4$	C 48,29 H 5,97 N 11,86	48,29 6,22 12,09
p-Nitro-benzal-anilin ..	125	82	$C_{19}H_{28}O_{10}N_4$	C 48,29 H 5,97	48,45 5,98
o-Oxy-benzal-anilin....	128	90	$C_{19}H_{29}O_9N_3$	C 51,46 H 6,54	51,53 6,49
2-Oxy-naphthyliden-anilin.....	—	—	—	—	
p-Oxy-benzal-anilin ...	119	64	$C_{19}H_{29}O_9N_3$	N 9,47	9,56
p-Methoxy-benzal-anilin	95—97	72	$C_{20}H_{31}O_9N_3$	N 9,18	9,51
o-Chlorbenzal-anilin ...	118	97	$C_{19}H_{28}O_8N_3Cl$	N 9,10	9,21
p-Chlorbenzal-anilin ...	125	67	$C_{19}H_{28}O_8N_3Cl$	N 9,10	9,43
Pyridal-2-p-phenetidin	139	84	$C_{18}H_{28}O_8N_4$	C 50,48 H 6,59 N 13,06	50,30 6,37 13,04
Pyridal-3-p-phenetidin	148	55	$C_{18}H_{28}O_8N_4$	N 13,06	13,06
Furfuryliden-p-phenetidin.....	125	88	$C_{17}H_{27}O_9N_3$	C 48,94 H 6,51	48,95 6,46
III. Isoxazolinoxyde					
Benzal-anilin	181	76—80	$C_{17}H_{22}O_5N_2$	C 61,06 H 6,63 N 8,38	61,07 6,79 8,40
Benzal-methylamin ...	181	78	$C_{14}H_{16}O_5N_2$	N 9,58	9,85
o-Nitro-benzal-anilin...	189	38	$C_{17}H_{21}O_7N_3$	N 11,08	10,92
m-Nitro-benzal-anilin .	181	46	$C_{17}H_{21}O_7N_3$	C 53,82 H 5,56	54,04 5,48
p-Nitro-benzal-anilin ..	187	32	$C_{17}H_{21}O_7N_3$	N 11,08	10,95
2-Oxy-naphthyliden-anilin.....	162	73	$C_{23}H_{29}O_5N_3$	N 9,84	10,07
p-Oxy-benzal-anilin....	198	84—90	$C_{17}H_{22}O_5N_2$	C 58,35 H 6,33	58,26 6,31
p-Methoxy-benzal-anilin	195	76—85	$C_{18}H_{24}O_6N_2$	C 59,33 H 6,64 N 7,68	59,20 6,83 7,66
o-Chlorbenzal-anilin ...	196	68	$C_{17}H_{21}O_5N_2Cl$	C 55,41 H 5,73	55,46 5,90
p-Chlorbenzal-anilin ...	168	70	$C_{17}H_{31}O_5N_2Cl$	N 7,59	7,89

4-(3)-Nitrophenyl-isoxazolinoxyd-dicarbonsäure-bis-diäthylamid-3,5

Das Diäthyl-ammonium-salz des α-γ-Dinitro-β-(m-nitrophenyl)-glutarsäureesters wird in soviel abs. Alkohol gegeben, daß es sich in der Hitze gerade löst. Nach Zugabe eines 5-fachen Überschusses an Diäthylamin erhitzt man das Reaktionsgemisch 15 Min. unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Beim Abkühlen kristallisiert das Isoxazolinoxyd in feinen Nadeln aus. Durch Zugabe des gleichen Volumens Äther wird die Ausbeute noch erhöht. Schmp. 203° (aus Alkohol). Ausbeute 42% d. Th.

$C_{19}H_{26}O_6N_4$ (406,52) Ber. N 13,78 Gef. N 13,70

IV. Umsetzung der Methylammonium- und Diäthylammonium-salze des Nitroessigesters mit Aldehyden und Schiffschen Basen

Die Aldehyde bzw. Schiffsche Basen werden in abs. Alkohol oder Ligroin gelöst und das Salz des Nitroessigesters zugegeben. Nach 1—2 Tagen sind die Reaktionsprodukte der Diäthyl-ammonium-salze auskristallisiert, die der Methylammonium-salze bleiben meist in Lösung. Die Hälfte des Lösungsmittels wird in diesem Falle i. V. abgedampft. Durch Zugabe von Äther wird die Ausbeute erhöht. Aus dem Diäthyl-ammonium-salz entstehen mit Benzaldehyd, 2-Oxybenzal-anilin und Pyridal-2-p-phenetidin die entsprechenden Salze der Dinitroglutarsäure-ester, mit Benzalanilin und 3-Nitro-benzalanilin erhält man sofort die Isoxazolin-oxyde.

Bei der Umsetzung des Methyl-ammonium-salzes wurde nur im Falle des 3-Nitro-benzalanilins das Salz des Dinitro-glutarsäure-esters isoliert. Schmp. 130° (Alkohol), Ausb. 76%.

$C_{16}H_{22}O_{10}N_4$ (430,37) Ber. N 13.02 Gef. N 13,10

Nachstehend die exper. Daten einiger Isoxazolinoxyd-dicarbonsäure-monomethylamide, die durch Umsetzung der betr. Aldehyde bzw. Azomethine und Nitro-essigester-methyl-ammonium erhalten worden sind.

Tab. 2
Umsetzungsprodukte der Nitroessigester-salze mit Aldehyden und Azomethinen
Isoxazolinoxyd

Ausgangsstoffe	Schmp.	Ausb. i. %	Formel	Ber.	Gef.
Benzaldehyd + Methylamm.-salz Benzalanilin + Methylamm.-salz	181-182(Z.)	78—86	$C_{14}H_{16}O_5N_2$ (292,28)	C 57,46 H 5,47	56,84 5,85
p-Oxybenzalanilin + Methylamm.-salz	197 (Z.)	62	$C_{14}H_{16}O_6N_2$ (308,28)	N 9,07	N 9,48
p-Methoxybenzalanilin + Methylamm.-salz	180 (Z.)	57	$C_{15}H_{18}O_6N_2$ (322,31)	N 8,69	N 8,89

V. Umsetzung von Nitroessigester mit Hydrobenzamid

Ammoniumsalz des Nitroessigesters

3 g Hydrobenzamid werden in Ligroin unter Eiskühlung mit 2,6 g Nitroessigester versetzt. Sofort fällt ein Öl aus, das bald kristallin wird. Man saugt es sofort

ab und wäscht mit Äther. Schmp. 124° (Zers.). Ausbeute 0,7 g = 23% d. Th. In Wasser sehr leicht löslich.

$C_4H_{10}O_4N_2$ (150,14) Ber. C 31,95 H 6,66
Gef. » 31,20, 31,15 » 6,97, 6,65

Di-ammonium-salz des aci-α-γ-Dinitro-β-phenyl-glutarsäureesters

Trennt man das Ammoniumsalz nicht ab, so wird es bald wieder ölig. Nach 24 Stunden tritt erneut Kristallisation ein. Schmp. 95—96°. Ausbeute 2,5 g = 77% d. Th.

$C_{15}H_{24}O_8N_4$ (388,37) Ber. N 14,44 Gef. N 14,51

VI. Diäthyl-ammonium-salz des α-γ-Dinitro-β-phenyl-glutarsäure-esters aus Benzal-di-piperidid und Nitroessigester

Benzal-di-piperidid wird mit Nitroessigester (2 Mol) und Diäthylamin (1,5 Mol), wie bei der Darstellung der Glutarsäureester aus Schiffschen Basen mit Nitroessigester beschrieben, in einer Lösung aus gleichen Teilen Alkohol und Äther bei Zimmertemperatur umgesetzt. Schon nach kurzer Zeit fällt das Umsetzungsprodukt aus. Schmp. 129°. Mischschmp. mit dem aus der Schiffschen Base erhaltenen Produkt ohne Depression. Ausbeute 93% d. Th.

Die Umsetzung des o-Oxy-benzal-dipiperidids führt analog zum Di-äthylammonium-salz des Dinitro-β-(o-oxy-phenyl)-glutarsäureesters.

Diäthylammoniumsalz des α-Nitro-β-oxy-β-trichlormethyl-propionsäure-äthylesters

Chloral-p-toluidin wird in gleicher Weise mit molaren Mengen Nitroessigester und Diäthylamin in Alkohol/Äther umgesetzt. Schon nach wenigen Minuten fällt das Reaktionsprodukt aus. Schmp. 126° (Zers.) (aus Äthanol). Ausbeute 93% d. Th.

$C_{10}H_{19}O_5N_2Cl_3$ (353,64) Ber. C 33,99 H 5,42 N 7,93
Gef. » 34,06 » 5,42 » 7,93

VII. Kondensation von Nitroessigester mit Ketonen

Cyclohexyliden-bis-nitroessigester (VIII)

5 g Cyclohexanon und 6 g Nitroessigester werden nach Zusatz von 3 ccm einer 25-proc. Lösung von Benzyl-trimethyl-ammonium-butoxyd in Butanol drei Tage bei 70° erwärmt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch nach Zugabe von Äther mit n/1-Salzsäure unter guter Eiskühlung schwach angesäuert, dreimal mit 15 ccm Wasser gewaschen und nach Abdampfen des Äthers fraktioniert. Sdp. 120°/0,8. Ausbeute 3,9 g = 65% d. Th.

$C_{14}H_{22}O_8N_2$ (346,33) Ber. N 8,09 Gef. N 8,44

2-Phenyl-2-methyl-1,3-dinitro-glutarsäureester

In gleicher Weise aus Acetophenon und Nitroessigester dargestellt. Sdp. 150°/1. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{16}H_{20}O_8N_2$ (368,34) Ber. N 7,61 Gef. N 8,10

4-(p-Oxy-phenyl)-isoxazol-dicarbonsäure-3,5-monoäthylester

Das 4-(p-Oxy-phenyl)-isoxazolinoxyd-dicarbonsäure-3,5-monoäthylester-diäthylamid wird in der 10-fachen Menge wasserhaltigen Äthers suspendiert. Unter Eiskühlung leitet man so lange HCl ein, bis die Lösung klar geworden ist. Der Äther wird i. V. abgedampft und der Rückstand mit Wasser ausgeschüttelt. Schmp. 155° (aus Benzol). Ausbeute 1,4 g (aus 2 g Isoxazolinoxyd) = 83% d. Th.

$C_{13}H_{11}O_6N$ (277,23) Ber. N 5,05 Gef. N 4,89

1-Oxy-2-(p-oxyphenyl)-3-oximino-glutarsäure-monoäthylester-diäthylamid

3 g des zugehörigen Isoxazolinoxyds werden in 150 ccm Methanol in Gegenwart von 1 g Palladium-Bariumsulfat hydriert. Nach zwei Stunden ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Der Katalysator wird abgetrennt und das Methanol i. V. abgedampft. Der gelbe Rückstand wird aus Alkohol mit Äther gefällt. Schmp. 157° (Zers.). Ausbeute 2,5 g = 83% d. Th.

$C_{17}H_{24}O_6N_2$ (352,43) Ber. N 7,95 Gef. N 7,97

Mit Platinoxyd ist die Hydrierung bei einem Überdruck von 3 Atm. schon innerhalb einer Stunde beendet.

1-Oxy-2-phenyl-3-oximino-glutarsäure-monoäthylester-diäthylamid entsteht analog Schmp. 140° (Zers.). Ausbeute 80% d. Th.

$C_{17}H_{24}O_5N_2$ (336,38)	Ber. C 60,67	H 7,19	N 8,34
	Gef. » 60,79	» 7,25	» 8,34

Die Darstellung des Nitroessigesters erfolgte aus dem Dikaliumsalz der Nitroessigsäure nach Steinkopf[16]). Durch Eis-Kochsalz-Kühlung konnte die Ausbeute auf 76% d. Th. erhöht werden.

Das Benzyl-trimethyl-ammonium-butoxyd wurde erhalten aus äquimolekularen Mengen des Chlorids und Natriumbutylat in Butanol durch 12-stünd. Erwärmen auf dem Wasserbad.

Pentaphenyl-wismut

Von *Georg Wittig* und *Karl Clauß*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingelaufen am 9. September 1952)

Der Nachweis[1]), daß die thermische Beständigkeit vom Pentaphenyl-phosphor, -arsen und -antimon in dieser Reihenfolge zunimmt, ließ vermuten, daß das noch unbekannte Pentaphenyl-wismut eine stabile Verbindung ist. Doch mahnte die Erfahrung, daß die Pentachloride des Phosphors und Antimons zwar das analoge Verhalten zeigen, aber Wismut(V)-chlorid nicht darstellbar ist, zur Vorsicht bei der Beurteilung der Verhältnisse. Eine Klärung mußte das Experiment erbringen.

[16]) A. **434**, 21 (1923).

[1]) G. Wittig und K. Clauß, A. **577**, 26 (1952).

Ein erster Schritt zur Synthese des Pentaphenyl-wismuts war durch die bislang erfolgreich verlaufenden Umsetzungen von Tetraphenyl-oniumsalzen mit Phenyl-lithium (Z = P, As, Sb):

$$[(C_6H_5)_4Z]\,Hal + C_6H_5 \cdot Li \longrightarrow (C_6H_5)_5Z + LiHal$$

vorgezeichnet. Aber dieser Weg war versperrt, da das Tetraphenyl-bismutonium-salz den Darstellungsversuchen trotzte. So hatten F. Challenger und Mitarbeiter[2]) versucht, es aus den bekannten Triphenyl-wismut-dihalogeniden mit Hilfe von Phenylmagnesium-bromid zu gewinnen. Bei diesen Reaktionen beobachteten sie für kurze Zeit das Auftreten einer Violettfärbung; aber es glückte ihnen nie, andere Verbindungen als Triphenyl-wismut oder seine Halogensubstitutionsprodukte neben Halogenbenzolen zu fassen. H. Gilman und H. L. Yablunky[3]) werteten die vorübergehende Purpurfärbung für einen Farbtest zum Nachweis aromatischer metallorganischer Verbindungen aus. Die von ihnen hierfür verantwortlich gemachten Zwischenstufen des Pentaaryl-wismuts und Tetraaryl-bismutonium-halogenids wurden allerdings nicht gefaßt und der Chemismus der Umsetzungen nicht aufgeklärt.

Da nach unsren Erfahrungen Pentaphenyl-antimon besonders ergiebig durch Einwirkung von Phenyl-lithium auf Triphenyl-stibin-dichlorid zugänglich wird, lag es nahe, auf analoge Weise Pentaphenyl-wismut durch Umsetzung des bereits bekannten Triphenyl-wismut-dichlorides mit zwei Molen Phenyl-lithium darzustellen:

$$(C_6H_5)_3BiCl_2 + 2\,C_6H_5 \cdot Li \longrightarrow (C_6H_5)_5Bi + 2\,LiCl.$$

Während bei Raumtemperatur nur Zersetzungsprodukte wie Triphenyl-wismut gefaßt wurden, entstand bei -75^0 ein voluminöser, gelber Niederschlag, der beim langsamen Auftauen in ein violettes Kristallpulver überging. Die aus wäßrigem Aceton in violetten Nadeln kristallisierende Verbindung erwies sich auf Grund der Totalanalyse als das gesuchte Pentaphenyl-wismut, das neben dem gleichzeitig entstehenden Triphenyl-wismut in Ausbeuten bis zu 81% erhalten werden konnte.

Während es in Wasser und Äthanol praktisch unlöslich ist, löst es sich in Aceton, Benzol und Cyclohexan; an der Luft zersetzt es sich dabei in kurzer Zeit unter Gelb- bis Braunfärbung. Auch die Kristalle verschmieren an der Luft und im Licht, während sie unter Stickstoff bei Raumtemperatur einige Tage haltbar sind.

[2]) F. Challenger, Chem. Soc. **105**, 2211 (1914); F. Challenger und C. F. Allpress, Chem. Soc. **107**, 25 (1915); F. Challenger und J. F. Wilkinson, Chem. Soc. **121**, 97 (1922).

[3]) Am. Soc. **63**, 839 (1941).

Überraschend ist die violette Farbe der neuen Verbindung, da die entsprechenden Derivate vom Phosphor, Arsen und Antimon farblos sind. K. Schäfer und F. Hein[4]) zeigten jedoch durch Absorptionsmessungen, daß der Übergang vom Triphenyl-wismut in sein Dichlorid ebenfalls von einer Farbvertiefung und Intensitätszunahme begleitet ist. Auch das (allerdings noch nicht völlig rein) bekannte Wismut(V)-oxyd wird als rote Verbindung[5]) beschrieben.

Pentaphenyl-wismut zersetzt sich bei raschem Erhitzen um 105° unter plötzlichem Aufzischen. Beim Erhitzen eines größeren Ansatzes erfolgte die Zersetzung bei dieser Temperatur schlagartig und heftig, wobei sich in einer gekühlten Vorlage Benzol (25%) kondensierte, das über sein Dinitroderivat charakterisiert wurde. Aus der im Kolben verbliebenen Schmelze ließ sich neben Diphenyl (44%) als Hauptprodukt Triphenyl-wismut in einer Ausbeute von 81% isolieren. Während die Zersetzungstemperaturen der Pentaphenylderivate des Phosphors, Arsens und Antimons von 124° über 150° zu 200° ansteigen, sinkt also die thermische Stabilität beim Pentaphenyl-wismut deutlich wieder ab. Auch der Zersetzungsvorgang nähert sich dem des Pentaphenylphosphors und -arsens insofern, als diese beiden Verbindungen Benzol abspalten, während Pentaphenyl-antimon glatt in Triphenyl-stibin und Diphenyl zerfällt[1]).

Um die Eigenschaften aller Pentaphenylderivate vergleichend erfassen zu können, wurde auch das Verhalten des Pentaphenyl-wismuts bei der Halogenierung studiert. Seine ätherische Suspension bildete mit einem Mol Brom in Tetrachlorkohlenstoff unter sofortiger Entfärbung und Abspaltung von Brombenzol bei — 70° das sehr instabile Tetraphenyl-bismutonium-bromid, das beim Erwärmen auf Raumtemperatur in Triphenyl-wismut und Brombenzol zerfiel:

$$(C_6H_5)_5Bi + Br_2 \rightarrow [(C_6H_5)_4Bi]Br + C_6H_5 \cdot Br;$$
$$[(C_6H_5)_4Bi]Br \longrightarrow (C_6H_5)_3Bi + C_6H_5 \cdot Br.$$

Mit zwei Molen Brom erhielt man bei — 70° aus Pentaphenyl-wismut das Tetraphenyl-bismutonium-tribromid als orangefarbenes Kristallpulver, das bei raschem Arbeiten isoliert und analysiert werden konnte. Das Tribromid ist bei — 30° einige Zeit haltbar, bei wenig höheren Temperaturen zerfällt es langsam in Triphenyl-wismut-dibromid und Brombenzol:

$$[(C_6H_5)_4Bi]Br_3 \longrightarrow (C_6H_5)_3BiBr_2 + C_6H_5 \cdot Br.$$

[4]) Ztschr. f. anorg. Chem. **100**, 302 (1917).
[5]) Hofmann-Rüdorff, „Anorganische Chemie", S. 622 (Braunschweig 1951).

Bei rascher Erwärmung hingegen auf etwa 25° zersetzte es sich spontan unter Selbsterhitzung und Verflüssigung zu Diphenyl-brom-wismut und Brombenzol nach:

$$[(C_6H_5)_4Bi]Br_3 \rightarrow (C_6H_5)_2BiBr + 2\,C_6H_5 \cdot Br.$$

Zusammenfassend ergibt sich das Resultat, daß bei den Perhalogeniden Stabilität und Schmelzpunkt einerseits vom Phosphor über Arsen und Antimon zum Wismut und andererseits, wie auch sonst bekannt, von den Jod- zu den Chlor-verbindungen sinken:

	J_3	Br_3	Cl_3
$[(C_6H_5)_4P]$	244—246°	240—242°	195—200° u. Zers.
$[(C_6H_5)_4As]$	228—230°	215—216°	170—180° u. Zers.
$[(C_6H_5)_4Sb]$	175—176°	130°	nicht erhalten
$[(C_6H_5)_4Bi]$		< 25° u. Z.	

Wie bei allen erwähnten Pentaphenylderivaten wurde nun das Verhalten des Pentaphenyl-wismuts gegenüber Säuren untersucht, zu denen im Sinne von Lewis auch das Triphenyl-bor gehört. Bei der Vereinigung beider Verbindungen in Äther bildete sich sofort das Tetraphenyl-bismutonium-tetraphenyloborat (I) in guter Ausbeute.

$$(C_6H_5)_5Bi + (C_6H_5)_3B \longrightarrow I\ [(C_6H_5)_4Bi]\ [(C_6H_5)_4B],$$

während die Komplexbildung mit Triphenyl-bor bei den übrigen Pentaphenylverbindungen über die des Antimons und Arsens zu der des Phosphors hin verlangsamt erfolgt. Daraus ist zu schließen, daß die anionische Beweglichkeit der Phenylgruppen stetig vom Phosphor- zum Wismut-derivat zunimmt.

Für das Pentaphenyl-wismut war seine Reaktion mit Triphenyl-bor noch insofern bedeutungsvoll, als hier in durchsichtiger Reaktion aus der unbeständigen Verbindung ein stabiles Derivat erhalten wurde, dessen Zusammensetzung die des Pentaphenylwismuts sicherte. Gleichzeitig ist der entstandene Komplex das erste beständige Bismutoniumsalz, auf das noch zurückzukommen ist.

Hiernach stand zu erwarten, daß man bei der Einwirkung von Salzsäure auf Pentaphenyl-wismut das noch unbekannte Tetraphenyl-bismutonium-chlorid erhalten würde. Ein Vorversuch mit wäßriger Säure bei Raumtemperatur führte aber zu einer Verschmierung des Präparates unter Selbsterwärmung. Um die Einwirkung zu mäßigen, wurde daher mit ätherischem Chlorwasserstoff bei — 70° titriert. Bei Zugabe von einem Mol Chlorwasserstoff verschwand die violette Farbe, und es kristallisierte

ein farbloser Niederschlag aus, der nach dem Absaugen bei tiefer Temperatur und nach sofortiger Analyse in seiner Zusammensetzung dem Tetraphenyl-bismutonium-chlorid (II) entsprach:

$$(C_6H_5)_5Bi + HCl \longrightarrow II\ [(C_6H_5)_4Bi]Cl + C_6H_6.$$

Beim Auftauen eines weiteren Ansatzes auf 20° konnten nur dessen Zerfallsprodukte Triphenyl-wismut und Chlorbenzol isoliert werden.

Das Bismutoniumsalz ließ sich bei der Einwirkung von Phenyllithium bei −70° wieder in das violette Pentaphenyl-wismut zurückverwandeln.

Während das feste Chlorid (II) bei Raumtemperatur in wenigen Minuten in Triphenyl-wismut und Chlorbenzol zerfällt und dann nicht mehr wasserlöslich ist, löst es sich in gekühltem Zustande sehr leicht und nahezu quantitativ in Eiswasser auf und hält sich auch bei 20° einige Tage unter nur geringer Trübung der Lösung. Diese wurde mit verschiedenen Anionen umgesetzt, um die Eigenschaften weiterer Bismutoniumsalze kennenzulernen.

Bei Zugabe einer wäßrigen Lösung von Natrium-tetraphenylo-borat fiel das zugehörige Komplexsalz I aus, das nach dem Umkristallisieren aus Nitromethan bei 226—228° schmolz und sich bei der Mischprobe mit dem oben erhaltenen als identisch erwies. Ebenfalls schwer löslich und beständig ist das Perchlorat $[(C_6H_5)_4Bi]ClO_4$, das analysiert wurde. Das entsprechende Nitrat ist in Wasser mäßig löslich und kann wegen seiner Beständigkeit dazu dienen, jederzeit bequem eine wäßrige Bismutoniumsalz-Lösung herzustellen. Das Sulfat scheint dagegen in Wasser leicht löslich zu sein, wurde jedoch in fester Form nicht isoliert.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Bismutoniumsalzen sind die nachstehend aufgeführten sehr zersetzlich. Mit Bromionen entstand ein dicker, weißer Niederschlag, der entsprechend dem bereits genannten Bromid in Triphenyl-wismut und Brombenzol zerfiel. Analog verhielt sich das Jodid, das sich wesentlich rascher als das Bromid zersetzte. Der bei der Umsetzung mit Cyan-ionen zunächst entstandene weiße Niederschlag zerfiel im Laufe einiger Tage in Triphenyl-wismut und Benzonitril, das durch Verseifung zu Benzoesäure nachgewiesen wurde. Auch das schwerlöslich sich abscheidende Cyano-ferrat-(II) zerfiel sehr langsam, wobei nebeneinander der Geruch des Phenyl-isonitrils und der des Benzonitrils auftrat. Schließlich sei die Beobachtung erwähnt, daß sich der bei Zusatz von Nitrit-ionen erhaltene Niederschlag langsam unter Abgabe von Nitrobenzol zersetzte, das über das m-Dinitrobenzol charakterisiert wurde.

Für die Stabilität oder den Zerfall der Bismutoniumsalze scheinen nach dem bisherigen Stand der Untersuchungen ähnlich wie bei

den entsprechenden Diazoniumsalzen zwei Faktoren maßgebend zu sein. Die Polarisierbarkeit des Anions und damit dessen Vermögen, sich dem Tetraphenyl-bismutonium-Kation unter Ausbildung einer Kovalenz zu nähern, wodurch der Zerfall entsprechend dem Schema:

$$[(C_6H_5)_4Bi]X \rightarrow (C_6H_5)_3Bi + C_6H_5 \cdot X$$

eingeleitet wird[6]). Ferner die Solvatation des Bismutoniumsalzes, die in wäßriger Lösung die Ionenform begünstigt und damit die Zersetzung zurückdrängt. Für die als Niederschläge ausfallenden Verbindungen geht der Einfluß der Hydratation verloren und der der Polarisierbarkeit des entsprechenden Anions tritt in den Vordergrund. Nur Salze mit kaum polarisierbaren Anionen wie das Tetraphenyloborat und Perchlorat sind in festem Zustande stabil.

Anhang: Triphenyl-jod

Das bereits von G. Wittig und M. Rieber[7]) durch Umsetzung von Diphenyl-jodonium-jodid mit Phenyl-lithium dargestellte Triphenyl-jod bildet zitronengelbe Kristalle, die sich in der ätherischen Suspension bereits bei -10^0 zu Diphenyl und Jodbenzol zersetzen. Zu dem noch ausstehenden Strukturbeweis wurde Triphenyl-jod mit Triphenyl-bor in Äther bei tiefen Temperaturen vereinigt, wobei das beständige, farblose Diphenyl-jodonium-tetraphenylo-borat (III) auskristallisierte:

$$(C_6H_5)_3J + (C_6H_5)_3B \rightarrow \text{III } [(C_6H_5)_2J]\,[(C_6H_5)_4B].$$

Nach dem Umlösen aus Nitromethan schmolz es bei 195—196° u. Zers. und erwies sich als identisch mit dem aus Diphenyl-jodoniumhydroxyd und Natrium-tetraphenylo-borat bereiteten Komplexsalz.

Für die Synthese des Triphenyl-jods wurde eine bequemere Methode in der Umsetzung des leicht zugänglichen Phenyl-jodid-chlorids mit Phenyl-lithium bei -70^0 gefunden:

$$C_6H_5 \cdot JCl_2 + 2\,C_6H_5 \cdot Li \rightarrow (C_6H_5)_3J + 2\,LiCl.$$

Nach intermediärer Auflösung des Ausgangsproduktes kristallisiert im Verlauf von 1—2 Stunden das Triphenyl-jod in tiefgelben Nadeln aus. Nach Trocknen bei -30^0 im Vakuum bleiben diese beim Erwärmen auf etwa 2^0 unverändert. Bei 20—25° aber detonieren sie heftig, wobei die Beobachtung vermerkt sei, daß bereits

[6]) Ob dabei das Anion an das Wismut herantritt oder unmittelbar aus dem komplexen Kation einen Phenylkern herausreißt, ist noch zu entscheiden.

[7]) A. **562**, 187 (1949).

einige Zentigramme das als Unterlage dienende Uhrglas unter scharfem Knall zertrümmerten[8]).

Der eine von uns ist der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung eines Stipendiums zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

A. Reihe des Pentaphenyl-wismuts

Triphenyl-wismut-dichlorid. 56 g (0,13 Mol) Triphenyl-wismut vom Schmp. 78—78,5° wurden in 150 ccm trocknem Chloroform gelöst und bei etwa —5° mit trocknem Chlor behandelt, bis die Flüssigkeit gelb gefärbt war. Der Chlorüberschuß und ein Teil des Lösungsmittels wurden in der Kälte i. V. entfernt, und das entstandene Triphenyl-wismut-dichlorid wurde durch Zugabe von Methanol ausgefällt. Die bei 158—159° schmelzenden Nadeln[9]) änderten ihren Schmp. bei weiterem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol nicht mehr. Ausbeute 60 g = 92,5% d. Th.

Zur Analyse wurde eine Probe mit einer Lösung von 1 g Natriumhydroxyd in wäßrigem Aceton 30 Min. lang gekocht, das Aceton abdestilliert, der Rückstand mit 20 ccm Wasser verdünnt und in der Suspension das Chlor nach Zugabe von Nitrobenzol nach J. Volhard titriert.

$C_{18}H_{15}BiCl_2$ (511,21) Ber. Cl 13,87 Gef. Cl 13,85

Pentaphenyl-wismut

Zu einer Suspension von 11,8 g (23 mMol) Triphenyl-wismut-dichlorid in 60 ccm absol. Äther wurden unter Stickstoff bei — 75° langsam unter Umschütteln 50 ccm einer 1n-Phenyllithium-Lösung (aus Diphenyl-quecksilber bereitet) zugetropft. Dabei färbte sich die Mischung zuerst rosa, später bildete sich eine dicke, gelbe Suspension. Nach einstündigem Stehen im Kältebad wurde das Schlenk-Rohr unter Umschütteln auf Raumtemperatur gebracht, wobei sich der gelbe Niederschlag z. T. in ein violettes Pulver umwandelte. Erst bei Zusatz von einigen weiteren Tropfen Phenyl-lithium-Lösung erfolgte schlagartig eine Violettfärbung durch den ganzen Ansatz unter Erwärmung.

Nach 1 Stunde wurde der Rohrinhalt nochmals auf — 75° gekühlt, der Niederschlag auf vorgekühlter Nutsche abgesaugt, das violette Pulver mit Wasser mehrmals verrieben, mit Äthanol und dann absol. Äther gewaschen und schließlich im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute 11,1 g = 81% d. Th. Aus dem Filtrat ließen sich 1,3 g Triphenyl-wismut isolieren, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 77—78° schmolz (Mischprobe).

[8]) Bei —75° ließ sich aus Triphenyl-selenonium-chlorid und Phenyl-lithium auch Tetraphenyl-selen (vgl. G. Wittig und H. Fritz, A. **577**, 41 (1952)) herstellen, das hellgelbe Kristalle bildet und bei Raumtemperatur rasch in Diphenyl-selenid und Diphenyl zerfällt; Helmut Beutler, Dissertation (Tübingen 1952).

[9]) In der Literatur (letzte Mitt. K. A. Jensen, Ztschr. f. anorg. Chem. **250**, 264 (1943)) werden tiefer liegende Schmelzpunkte (146—147°, 136—150°) aufgeführt.

Das so gewonnene Pentaphenyl-wismut bildet ein violettes glitzerndes Kristallpulver, dessen Farbton je nach der Bildungsgeschwindigkeit bald heller bald dunkler ausfällt. Es zersetzt sich (je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens) bei 100—105° unter plötzlichem Aufzischen.

Eine Probe wurde zur Analyse in rascher Operation in Aceton kalt gelöst und mit Wasser ausgefällt; die auskristallisierten violetten Nadeln wurden 1 Stunde lang im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Zur gravimetrischen Wismutbestimmung wurde das Präparat abweichend von der Vorschrift von H. Gilman und H. L. Yablunky[10]) mit 30-proc. Wasserstoffperoxyd und konz. Schwefelsäure zerstört, das Wismut aber unter den dort angegebenen Bedingungen als Phosphat gefällt und gewogen.

$C_{30}H_{25}Bi$ (594,50) Ber. C 60,61 H 4,24 Bi 35,16
Gef. » 60,66 » 4,43 » 35,11

Thermische Zersetzung

3,15 g Pentaphenyl-wismut wurden in einem Säbelkölbchen mit gekühlter Vorlage (—80°) unter Stickstoff an einer Stelle vorsichtig erhitzt, wobei sich der gesamte Kolbeninhalt unter Selbsterhitzung schlagartig zersetzte und in der Vorlage eine farblose Flüssigkeit (0,2 g) kondensierte. Der Rückstand wurde anschließend bei 0,1 mm fraktioniert destilliert, wobei zunächst 0,36 g Diphenyl vom Schmp. 68—70° (Mischprobe) und dann 1,9 g Triphenyl-wismut übergingen, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 77—78° schmolz (Mischprobe). — Das während der Zersetzung abdestillierte Benzol wurde durch Nitrieren in m-Dinitro-benzol vom Schmp. 87—89° (Mischprobe) übergeführt.

Bromierung

Umsetzung mit 1 Mol Brom. Eine Suspension von 2,4 g (4 mMol) Pentaphenyl-wismut in 10 ccm absol. Äther wurde unter Stickstoff bei —70° langsam unter Schütteln mit einer Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff titriert, wobei sich die violette Ausgangsverbindung auflöste. Nach Zutropfen von 4 mMol Brom war das Gemisch entfärbt, und es hatten sich farblose Kristalle abgeschieden. Nach Erwärmen des Schlenk-Rohres auf Raumtemperatur verschwanden diese rasch, ohne sich nach erneutem Kühlen wieder abzuscheiden. Nach Verjagen der Lösungsmittel über einer kleinen Kolonne wurde das verbliebene Triphenyl-wismut aus Äthanol umkristallisiert (Mischprobe der bei 77—78° schmelzenden Verbindung). Ausbeute 80% d. Th. Aus der Mutterlauge wurden durch Destillation 0,9 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 62—64°/33 gewonnen, die bei erneuter Destillation bei 154—155°/735 überging. Das bei —32 bis —31° schmelzende Brombenzol ergab bei der Mischprobe mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktsdepression. Ausbeute 72% d. Th.

Umsetzung mit 2 Mol Brom. Eine Suspension von 3,0 g (5 mMol) Pentaphenyl-wismut in 10 ccm Äther wurde, wie oben beschrieben, mit einer Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff bis zur Entfärbung titriert, und hierauf wurden weitere 5 mMol Brom eingetropft, wobei sich die farblosen Kristalle in ein orangefarbenes Pulver umwandelten. Nach einstündigem Stehen bei —70° wurde der Niederschlag auf einer vorgekühlten Nutsche abgesaugt, mit gekühltem absol. Äther gewaschen und bei —20° im Hochvakuum vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute 92% d. Th.

$C_{24}H_{20}BiBr_3$ (757,15) Ber. Bi 27,60 Gef. Bi 27,75

Aus dem vom Tetraphenyl-bismutonium-tribromid abgetrennten Filtrat wurden in der oben beschriebenen Weise 0,6 g Brombenzol (76% d. Th.) isoliert.

[10]) Am. Soc. **63**, 952 (1941).

Thermische Zersetzung des Tetraphenyl-bismutonium-tribromides

0,9 g Tribromid wurden in einem Dewargefäß im Verlauf von 15 Stunden von —40° auf +5° erwärmt, wobei es sich zu einem fast farblosen Kristallpulver zersetzte, das nach Brombenzol roch. Nach dem Waschen mit wenig absol. Äther verblieben 0,65 g Triphenyl-wismut-dibromid, das nach dem Umkristallisieren aus Chloroform und Methanol bei 144—146° u. Zers. schmolz und mit dem bei 148—149° u. Zers. schmelzenden Vergleichspräparat[11]) keine Depression zeigte. Ausbeute 79% d. Th.

3,5 g Tribromid, die einem Kältebad entnommen waren, ließ man auf Raumtemperatur sich erwärmen; dabei vertiefte sich die Orangefärbung, und nach einigen Minuten trat schlagartig unter Selbsterhitzung auf etwa 75° Verflüssigung und Zersetzung ein. Die nach dem Abkühlen sich abscheidenden Kristalle wurden abgesaugt, mit wenig absol. Äther gewaschen und i. V. getrocknet. Das bei 155—157° schmelzende Diphenyl-brom-wismut lieferte mit dem nach H. Gilman und H. L. Yablunky[12]) aus Triphenyl-wismut und Wismut-(III)-bromid hergestellten Präparat keine Depression. Ausbeute 88% d. Th.

$C_{12}H_{10}BiBr$ (443,12)	Ber.	Br 18,04	Bi 47,17
	Gef.	» 18,53	» 46,98

Aus der ätherischen Waschflüssigkeit wurden 1,3 g Brombenzol (90% d. Th.) isoliert.

Umsetzung mit Triphenyl-bor

Eine Suspension von 1,6 g (2,7 mMol) Pentaphenyl-wismut in 10 ccm absol. Äther wurde unter Stickstoff mit einer Lösung von 0,7 g (3 mMol) Triphenyl-bor in 10 ccm absol. Benzol versetzt, wobei die Wismutverbindung rasch in Lösung ging und das Tetraphenyl-bismutonium-tetraphenylborat in weißen Kristallen ausfiel. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan erhielt man 1,1 g farblose Nadeln vom Schmp. 225—228°, die 2 Stunden lang bei 55° i. V. getrocknet wurden. Ausbeute 49% d. Th.

$C_{48}H_{40}BiB$ (836,62)	Ber.	C 68,91[13])	H 4,82	Bi 24,98
	Gef.	» 69,17	» 5,07	» 25,23

Darstellung und Umsetzungen des Tetraphenyl-bismutonium-chlorids

6,0 g (10 mMol) Pentaphenyl-wismut wurden unter Stickstoff bei —70° in 20 ccm absol. Äther suspendiert und langsam unter Schütteln mit 3,9 ccm absol. ätherischer 2,6 n-Salzsäure (10,1 mMol) versetzt. Dabei verschwand das violette Pulver, und an seiner Stelle schied sich das Tetraphenyl-bismutonium-chlorid in farblosen Kristallen ab. Nach einstündigem Stehen bei —70° wurde der Niederschlag auf stark vorgekühlter Nutsche abgesaugt, rasch zweimal mit gekühltem absol. Äther gewaschen und im Hochvakuum bei etwa —30° getrocknet. Ausbeute 5,1 g oder 54% d. Th. (Läßt man die ätherische Suspension des Bismutoniumchlorides sich auf Raumtemperatur erwärmen, dann gehen die Kristalle in Lösung und man isoliert als Zersetzungsprodukt das Triphenyl-wismut in einer Ausbeute von 90% d. Th.) Das Chlorid löste sich in Eiswasser bis auf einen geringen Rückstand (0,1 g) auf, von dem abgesaugt wurde. Aus dem ätherischen Filtrat ließen sich durch Destillation 0,2 g Benzol (54% d. Th.) isolieren, die über das Dinitrobenzol charakterisiert wurden.

[11]) Das Präparat wurde aus Triphenyl-wismut und Brom in Chloroform hergestellt und mit Methanol ausgefällt. Die Literatur (vgl. Fußnote 9) führt die Schmp. 119° und 124° an.

[12]) Am. Soc. **63**, 211 (1941).

[13]) Die CH-Bestimmung ergab erst beim Verbrennen der Einwaage mit Kaliumdichromat im Sauerstoffstrom die angegebenen zufriedenstellenden Werte.

In einer Probe des festen Chlorids, das sich während des Einwiegens langsam zersetzte, wurde das Wismut bestimmt.

$C_{24}H_{20}BiCl$ (552,86) Ber. Bi 37,80 Gef. Bi 37,30

Weiterhin wurde in je 10 ccm einer wäßrigen Lösung des Chlorids unbekannter Konzentration der Chlor-, Wismut- und Tetraphenyl-bismutonium-Gehalt bestimmt; die analytischen Daten entsprachen innerhalb der Fehlergrenzen der erwarteten Zusammensetzung des Chlorids[14]).

Zur Bestimmung des Tetraphenyl-bismutonium-Gehaltes wurden 10 ccm der Chloridlösung mit einem geringen Überschuß einer wäßrigen Lösung von Natriumtetraphenylo-borat versetzt. Der voluminöse farblose Niederschlag des entstandenen Tetraphenyl-bismutonium-tetraphenylo-borats wurde abzentrifugiert, zweimal mit Wasser gewaschen, auf einem Filtertiegel mit Fritte G 4 gesammelt und bei 110° konstant getrocknet.

$[(C_6H_5)_4Bi]$ Ber. 0,372 g Gef. 0,364 g

Das aus Nitromethan umkristallisierte Komplexsalz schmolz bei 225—228° und ergab in Mischung mit der aus Pentaphenyl-wismut und Triphenyl-bor (S. 144) dargestellten Verbindung keine Schmelzpunktsdepression.

Umsetzung mit Phenyl-lithium. 1,2 g (2 mMol) Pentaphenyl-wismut wurden in der beschriebenen Weise mit 2 mMol ätherischer Salzsäure bei —70° in das Tetraphenyl-bismutonium-chlorid übergeführt. Zu der farblosen Suspension ließ man darauf bei —70° langsam unter Schütteln 2,5 ccm 1 n-Phenyllithium-Lösung (2,5 mMol) zutropfen. Zuerst wurde die ätherische Flüssigkeit leicht rosa, bei weiterem Zusatz entstand eine gelbliche Suspension, die dann beim Erwärmen auf Raumtemperatur in ein violettes Pulver überging. Nach der oben beschriebenen Aufbereitung isolierte man 67% Pentaphenyl-wismut neben 23% Triphenyl-wismut.

Mit Brom-ionen. Beim Zufügen einer konz. Kaliumbromid-Lösung zu einer wäßrigen Lösung des Chlorids entstand sofort ein voluminöser, weißer Niederschlag, der sich beim Umschütten zusammenballte und rasch versehmierte. Nach einigem Stehen war der Bodenkörper kristallin geworden und schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 78—78,5° (Mischprobe mit Triphenyl-wismut).

Mit Cyan-ionen. Die wäßrige Lösung von 6 mMol Bismutoniumchlorid wurde in eine konz. wäßrige Lösung von Kaliumcyanid gegossen, wobei ein dicker, weißer Niederschlag ausfiel. Er ballte sich allmählich zusammen, wobei der an Bittermandeln erinnernde Geruch des Benzonitrils auftrat. Nach einigen Tagen wurde das Gemisch mit Wasserdampf behandelt, das Destillat ausgeäthert und nach Verjagen des Extraktionsmittels das verbleibende Nitril (0,4 g) mit 60-proz. Schwefelsäure zu Benzoesäure verseift (0,24 g). Sie schmolz nach dem Umkristallisieren aus Wasser unter Kohlezusatz bei 119—120° (Mischprobe). — Der Destillationsrückstand lieferte nach dem Umkristallisieren aus Äthanol 2,2 g Triphenyl-wismut vom Schmp. 77—78°. Ausbeute 83% d. Th.

Mit Nitrit-ionen. Die wäßrige Lösung von 1 mMol Bismutonium-chlorid wurde in eine konz. wäßrige Lösung von Natriumnitrit eingegossen, wobei ein dicker, weißer Niederschlag entstand und bald der Geruch nach Nitrobenzol auftrat. Dieses wurde nach eintägigem Stehen im Wasserdampfstrom abgetrieben, in Äther aufgenommen und nach Verjagen des Lösungsmittels kurze Zeit im schwachen Vakuum auf dem Wasserbad erhitzt, um möglicherweise gebildete Benzolanteile zu entfernen. Durch Behandeln mit Salpetersäure wurde es in das bei 87—89° schmelzende Dinitrobenzol übergeführt (Mischprobe).

Mit Nitrat-ionen. Eine konz. wäßrige Lösung von Natriumnitrat lieferte mit einer Bismutoniumchlorid-Lösung einen weißen Niederschlag, der sich im

[14]) Nähere Einzelheiten siehe Dissertation von Karl Clauß (Tübingen 1952).

Laufe einiger Tage nicht änderte. Er wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. V. über Phosphorpentoxyd getrocknet. Die Lösung des Tetraphenyl-bismutonium-nitrates zeigte auch nach längerem Lagern des festen Salzes die Reaktionen des Chlorids.

Mit Perchlorat-ionen. Eine wäßrige Lösung von 3 mMol Bismutonium-chlorid wurde mit einer konz. wäßrigen Lösung von Natrium-perchlorat vereinigt, wobei das Tetraphenyl-bismutonium-perchlorat als voluminöser, weißer Niederschlag ausfiel. Nach dem Absaugen und gründlichen Waschen mit Wasser wurde er i. V. bei 55° über Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute 94% d. Th.

$C_{24}H_{20}O_4ClBi$ (616,86) Ber. Bi 33,88 Gef. Bi 33,68

Aus wenig Acetonitril oder Nitromethan kristallisiert das Komplexsalz in schönen, farblosen Nadeln, die beim Erhitzen auf dem Spatel verpuffen.

B. Reihe des Triphenyl-jods

Darstellung. 0,55 g (2 mMol) frisch bereitetes Phenyl-jodid-chlorid wurden in einigen ccm absol. Äther suspendiert und unter Stickstoff bei — 80° unter Schütteln mit 4,8 ccm einer 1 n-Phenyl-lithium-Lösung (4,8 mMol) versetzt. Man erhielt eine tiefgelbe, klare Lösung, die im Verlauf von etwa 30 Min. schöne gelbe Nadeln abschied. Nach 2 Stunden (bei — 80°) wurde vom Triphenyl-jod dekantiert, dieses mit gekühltem Äther gewaschen und bei — 30° i. V. getrocknet. Bei Handhabung größerer Mengen ist Vorsicht geboten, da das Präparat bei Raumtemperatur heftig explodiert.

Umsetzung mit Triphenyl-bor

Zu einer Suspension von 5 mMol Triphenyl-jod, das nach G. Wittig und M. Rieber[7]) bereitet war, in wenig absol. Äther wurde bei —80° langsam eine Lösung von 5 mMol Triphenyl-bor in Benzol zugetropft. In wenigen Minuten war die gelbe Farbe verschwunden. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde der voluminöse, weiße Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. V. getrocknet (2,25 g). Durch fraktionierte Kristallisation aus Nitromethan wurde das Gemisch in 1,0 g schwerer lösliches Diphenyl-jodonium-jodid (Mischprobe) und 0,9 g Diphenyl-jodonium-tetraphenylo-borat zerlegt, das in breiten, farblosen Nadeln vom Schmp. 195—196° u. Zers. kristallisierte. Ausbeute 30% d. Th.

$C_{36}H_{30}JB$ (600,34)	Ber.	C 72,02	H 5,04	J 21,14
	Gef.	» 69,89	» 5,26	» 23,58

Nach vorliegender Analyse enthält das Präparat noch 6% Diphenyl-jodonium-jodid neben 94% Diphenyl-jodonium-tetraphenylo-borat, für das sich nach Abzug der 6% Diphenyl-jodonium-jodid folgende Werte berechnen: C 69,82, H 4,89, J 23,59, die mit den gefundenen gut übereinstimmen.

Zum Vergleich wurden 0,41 g (1 mMol) Diphenyl-jodonium-jodid mit 2 mMol Silberoxyd in Wasser bei 30—40° 1 Stunde lang geschüttelt und das nach dem Filtrieren in Wasser gut lösliche Hydroxyd mit einer Lösung von 0,34 g (1 mMol) Natrium-tetraphenylo-borat in Wasser versetzt. Nach dem Absaugen des Diphenyl-jodonium-tetraphenyloborates wurde es mit Wasser und Methanol gewaschen und i. V. getrocknet (0,6 g). Durch Umkristallisieren aus Nitromethan erhielt man lange, farblose Nadeln vom Schmp. 193—195° u. Zers., die mit dem oben gewonnenen Präparat keine Schmelzpunktsdepression zeigten. Ausbeute 66% d. Th.

Über Oxydationsfermente aus höheren Pflanzen

I. Zur Kenntnis der Glycolico-dehydrase

Von *Wilhelm Franke* und *Inge Schulz*

(Aus dem Institut für Gärungswissenschaft und Enzymchemie an der Universität Köln)

(Eingegangen am 5. September 1952)

(Mit 2 Figuren im Text)

Unter den heute bekannten, nicht sehr zahlreichen aeroben Oxydationsfermenten aus höheren Pflanzen hat das von Kolessnikow[1]) 1948 aufgefundene glykolsäureoxydierende Ferment neuerdings besonderes Interesse gefunden, da es wahrscheinlich am Assimilationsprozeß irgendwie beteiligt ist[1a]).

Nachdem das Enzym von Kolessnikow in den grünen Zentrifugaten von mit Quarzsand zerriebenen Gerstenblättern aufgefunden worden war, haben Burris und Mitarbeiter[2,3,4]) wenig später seine Eigenschaften näher untersucht. Sie fanden das Ferment in grünen Pflanzen weit, wenn auch nicht ubiquitär, verbreitet, während sie es in etiolierten Pflanzen vermißten. Das Enzym aus Tabakblättern konnte von ihnen durch Salzfällungen, Dialyse, Friertrocknung usw. stark (zunächst etwa 10-fach gegenüber dem Rohsaft[2]), später noch erheblich mehr[3])) angereichert werden. Außer Glykolsäure wurden von ihren Enzymlösungen auch Glyoxylsäure und Milchsäure, wenngleich langsamer, oxydiert. Da das Geschwindigkeitsverhältnis der Substratoxydationen auch bei weitgehender Enzymreinigung nicht erheblich variierte, schlossen sie anfänglich auf das Vorliegen eines einheitlichen Enzyms[2,3]). Später fanden sie jedoch für die drei Enzymwirkungen unterschiedliche Lichtempfindlichkeit[4]): während beim Ergrünen etiolierter Gerstenblätter im Lichte die Glyoxylsäureoxydation nicht, die Milchsäureoxydation nur etwa auf das Doppelte zunahm, erfährt das Vermögen zur Glykolsäureoxydation im Lichte eine enorme Steigerung, die der Chlorophyllbildung in den späteren, nicht aber in den Anfangsphasen annähernd parallel geht.

Eine enzymchemische Klassifikation der „Glykolsäure-oxydase" ist durch die bisherigen Untersuchungen nicht erzielt worden. Blausäure (m/200-m/100)[1,2]), Natriumazid (m/100)[2]) und Diäthyldithiocarbamat (m/500)[1]) hemmen die Glykolsäureoxydation nicht oder nur unbedeutend, was gegen eine Oxydase- und

[1]) Ber. Akad. Wiss. UdSSR **60**, 1205, 1353 (1948).

[1a]) Es ist bemerkenswert, daß nach A. A. Benson und M. Calvin (J. exp. Bot. **1**, 63, 1950) C^{14}-haltige Glykolsäure zu den ersten Produkten einer kurzen Assimilationstätigkeit von Pflanzen in $C^{14}O_2$ gehört.

[2]) C. O. Clagett, N. E. Tolbert und R. H. Burris, J. biol. Chem. **178**, 977 (1949).

[3]) N. E. Tolbert, C. O. Clagett und R. H. Burris, J. biol. Chem. **181**, 905 (1949).

[4]) N. E. Tolbert und R. H. Burris, J. biol. Chem. **186**, 791 (1950).

für eine Aerodehydrase-Wirkung spricht. Doch gelang es Clagett, Tolbert und Burris[2]) weder den Luftsauerstoff anaerob durch Methylenblau zu ersetzen noch bei der aeroben Reaktion Hydroperoxyd als Reaktionsprodukt nachzuweisen (durch erhöhte O_2-Aufnahme bei HCN-Vergiftung der Katalase oder Sekundäroxydation von Alkohol)[4a]). Allerdings sind die Verhältnisse dadurch kompliziert, daß, wie schon Kolessnikow[1]) angab und Burris und Mitarbeiter[4]) bestätigten, während der Glykolsäureoxydation das in den Enzymlösungen vorhandene Chlorophyll offenbar ebenfalls oxydativ in gelbbraune Produkte übergeführt wird. Kolessnikow[5]) gibt an, daß in Suspensionen von Chloroplasten und Chlorophyllkörnern schon in Abwesenheit von Glykolsäure (die aber zur Sekundäroxydation des Chlorophylls notwendig ist) organische Peroxyde gebildet würden, ändert diese Auffassung aber in einer späteren Arbeit[6]) dahingehend, daß die jodidoxydierenden Produkte hauptsächlich aus Nitriten beständen. In der gleichen Untersuchung findet er Anzeichen dafür, daß Chinon die O_2-Aufnahme durch Glykolsäure hemmt und dabei zum Teil reduziert wird.

Es schien uns von Interesse, diese unvollständigen und widerspruchsvollen Angaben hinsichtlich Natur und Wirkung des glykolsäureoxydierenden Ferments einer Nachprüfung zu unterziehen. Es ergab sich dabei eindeutig, daß dieses Ferment eine H_2O_2-liefernde Aerodehydrase ist mit einer relativen, auf Acceptoren höheren Redoxpotentials gerichteten Acceptorspezifität. Es kehren hier ganz ähnliche Verhältnisse wieder, wie sie früher bei der Glukose-„oxydase“[7]) und der Uricase[8]) der Schimmelpilze gefunden worden waren.

Beschreibung der Versuche

Methodik

Als Ausgangsmaterial dienten teils Gersten-, teils Sonnenblumenblätter. Letztere stammten von ausgewachsenen, blühenden Gartenpflanzen (Juli—August). Die Gerste (verschiedene Sorten deutscher Braugerste) wurde im Institutsgarten gezogen und nach 2—8 Wochen langem Wachstum geerntet;

[4a]) D. Keilin und E. F. Hartree, Proc. Roy. Soc. (London), B. **119**, 141 (1936).
[5]) Biochimia **14**, 124 (1949).
[6]) Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Biol. Ser. **1950**, Nr. 4, 87.
[7]) W. Franke und F. Lorenz, A. **531**, 1 (1937); W. Franke und M. Deffner, ebenda **541**, 117 (1939).
[8]) W. Franke, E. M. Taha und L. Krieg, Arch. Mikrobiol. **17**, 255 (1952); W. Franke und L. Krieg, Chem. Ber. **85**, 779 (1952).

die für die Enzymherstellung verwendeten Blätter hatten dann zwischen 15 bis 28 cm Durchschnittslänge. Der Einfluß der Züchtungsdauer auf die Aktivität der erhaltenen Enzymlösungen schien gering; ältere Blätter gaben eher aktiveres Enzym als jüngere. Erheblich ist der Einfluß der Gerstensorte.

Zur Enzymgewinnung wurden in Modifikation der Vorschriften von Kolessnikow[5]) und Tolbert und Burris[4]) meist 20 g Blätter mit 50 ccm eisgekühlter m/15-Na_2HPO_4-Lösung im „Starmix" zerkleinert und anschließend mit 10 g Quarzsand im Porzellanmörser noch einige Minuten verrieben. (Das Verreiben mit Quarzsand kann, wie wir später feststellten, ohne nennenswerte Aktivitätsänderung auch unterbleiben.) Durch 10—15 Min. langes Zentrifugieren bei 4000 U/Min. werden tiefgrün gefärbte, getrübte Fermentlösungen erhalten. Hochtouriges Zentrifugieren (5 Min. bei 15000 U/Min.) liefert zwar klare, aber sehr viel weniger aktive Lösungen, so daß darauf verzichtet wurde. Wurde an Stelle von Phosphatlösung Wasser zur Extraktion verwendet, so zeigten die Enzymlösungen nur etwa die halbe Aktivität.

Gerstenenzym ist, bei meist guter Ausgangsaktivität, instabil, wie schon Tolbert und Burris[4]) feststellten. Der Aktivitätsverlust ist sehr schlecht reproduzierbar und hängt offenbar von Gerstensorte und Alter des Pflanzenmaterials ab; er lag bei eintägiger Aufbewahrung von Enzymlösungen im Eisschrank wie auch bei eintägiger Dialyse gegen Leitungswasser von 12° zwischen 20 und 90%. Versuche mit Gerstenenzym wurden daher durchweg am Tage der Enzymherstellung durchgeführt.

Sonnenblumen-Enzymlösungen sind dagegen recht stabil und lassen sich mehrere Tage im Eisschrank ohne größeren Aktivitätsverlust aufbewahren.

Eine Reinigung des Gerstenenzyms durch Salzfällungen (Sättigung mit Natriumsulfat, 25-proc. oder 90-proc. Sättigung mit Ammonsulfat) gelang nicht; die Niederschläge zeigen nur noch einen Bruchteil der Aktivität der Ausgangslösungen, im allgemeinen um so weniger, je höher die verwendete Salzkonzentration war. Das Sonnenblumenenzym wurde einige Male dem von Clagett, Tolbert und Burris[2]) für Tabak angegebenen Reinigungsverfahren (fraktionierte Natriumsulfat- und anschließend Ammonsulfatfällung) unterworfen. Auch hierbei wurde keine nennenswerte Anreicherung erzielt, doch waren die schließlich erhaltenen Fermentlösungen erheblich chlorophyllärmer als die Rohextrakte, was für die Versuche zum Hydroperoxydnachweis wesentlich war.

Die Prüfung von Fermentlösungen auf ihre aerobe Aktivität erfolgte im allgemeinen im sog. „Normalansatz" bei 30° unter Luft im Warburg-Apparat. Dieser Ansatz enthielt in 5 ccm Gesamtvolumen

2,0 ccm Enzymlösung,
1,0 ccm m/10-Natriumglykolat,
0,5 ccm m/5-Na_2HPO_4;

das p_H des Ansatzes lag dann bei 7,5. Aktivitätsangaben in Form der „Atmungsgröße" Q_{O_2} beziehen sich auf diese Versuchsbedingungen. Die zugehörigen Trockengewichte wurden nach zweitägiger Dialyse der Fermentlösungen gegen Leitungswasser bestimmt.

Rohenzymlösungen aus Gerste zeigen Q_{O_2}-Werte zwischen 7 und 30, während Sonnenblumen-Extrakte etwa die doppelte Aktivität aufweisen.

Prüfung auf H_2O_2-Bildung erfolgte bei Versuchsende nach Zugabe von angesäuerter Kaliumjodidlösung. Gegebenenfalls wurde die Jodausscheidung mit n/100-$Na_2S_2O_3$-Lösung titriert.

Die anaeroben Thunberg-Versuche waren den aeroben bis auf Variationen in der Enzymmenge und auf den Zusatz von 1,0 ccm m/1000-Farbstofflösung (Gesamtkonzentration also m/5000) nachgebildet.

Ähnliches gilt für die gleichfalls anaerob durchgeführten Versuche mit Chinon als Acceptor (Zusatz von 1,0 ccm m/20); in ihnen wurde im Hinblick auf die Alkalilabilität des Chinons das p_H auf 7,2 reduziert. Nach den Versuchszeiten 0, 15, 30 und 60 Minuten wurde jeweils ein Ansatz durch Ansäuern mit 10 ccm 2n-Schwefelsäure abgebrochen und das noch vorhandene Chinon jodometrisch (mit n/100-$Na_2S_2O_3$) bestimmt. Zwei Kontrollreihen ohne Glykolsäure und ohne Enzym liefen jeweils mit.

Versuche mit Acceptor-Farbstoffen

Die Angabe von Clagett, Tolbert und Burris[2]) über die Nichtverwertung von Methylenblau als Acceptor ließ sich mit Gersten- und Sonnenblumenenzym bestätigen. Dagegen wirkten in unseren Versuchen 2,6-Dichlorphenol-indophenol (Tillmans' Reagens) und (schwächer) Pyocyanin einwandfrei als Acceptoren. Schwache Effekte wurden meist auch mit Thymolindophenol, Toluylenblau und Thionin beobachtet.

Tab. 1 enthält das Resultat zweier Versuchsreihen mit Fermentlösungen aus Gerste (Rohextrakt 3,0 ccm, $Q_{O_2} = 7{,}5$) und Sonnenblume (Ammonsulfatfällung 1,0 ccm, $Q_{O_2} = 54$).

In der zweiten Spalte ist das Redoxpotential der Farbstoffe bei p_H 7,0 (E'_0) verzeichnet. t_0 und t sind die Entfärbungszeiten ohne und mit Substrat in Minuten.

Tab. 1. Entfärbungsversuche mit Acceptor-Farbstoffen

Farbstoff	E'_0	Gerste		Sonnenblume	
		t_0	t	t_0	t
2,6-Dichlorphenol-indophenol	0,217	34	9	> 300	9
Thymol-indophenol	0,174	44	35	—	—
Toluylenblau	0,115	33	29	> 900	540
Thionin	0,062	60	57	> 300	> 300
Methylenblau	0,011	150	150	> 300	> 300
Pyocyanin	—0,034	> 480	56	> 300	125
Indigo-tetrasulfonat	—0,046	240	240	> 300	> 300
Indigo-disulfonat	—0,125	> 480	> 480	> 300	> 300
Safranin	—0,289	> 480	> 480	> 300	> 300

Das besonders wirksame 2,6-Dichlorphenol-indophenol zeigt das höchste Redoxpotential. Farbstoffe niedrigen Redoxpotentials sind durchweg unwirksam. Pyocyanin ist wirksamer als nach seinem relativ niedrigen Potential zu erwarten ist, eine Erscheinung, die in verschiedenen anderen enzymatischen Systemen wiederkehrt[9]) (z. B. auch bei der Glucose-aerodehydrase[7])) und wahrscheinlich mit der einstufigen Reduktion (Semichinonbildung) dieses Farbstoffes zusammenhängt[9a]). Das Redoxpotential des Systems Glyoxylsäure/Glykolsäure ist nicht bekannt, dürfte aber nach vorhandenen

[9]) Ältere Literatur bei C. Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen, Suppl. S. 1145, Den Haag (1938).

[9a]) E. A. H. Friedheim und L. Michaelis, J. biol. Chem. **91**, 355 (1931); ferner (allgemein) L. Michaelis, Chem. Rev. **16**, 243 (1935); **22**, 437 (1938).

Messungen für andere Ketosäure/Oxysäure-Systeme[10]) zwischen —0,100 und —0,300 (pH 7,0) liegen, so daß das Versagen der meisten Acceptor-Farbstoffe nicht thermodynamisch bedingt sein kann.

Zu den mit negativem Befund geprüften Acceptoren gehört auch noch das in der üblichen Konzentration geprüfte (irreversibel reduzierbare) Triphenyltetrazolium-chlorid; auch in vielstündigen Versuchen trat keine Rotfärbung (Formazanbildung) auf.

Versuche mit Chinon

Chinon erweist sich infolge seines niederen Molekulargewichts und seines hohen Redoxpotentials ($E'_0 = 0{,}699$ V) immer dort als geeigneter Wasserstoffacceptor, wo nicht sekundäre Hemmungseffekte am Enzym seine Verwendung beschränken oder ausschließen (vgl. z. B. Succinodehydrase[11]), Oxalodehydrase[12]), Uricase[8])). Im Falle des glykolsäureoxydierenden Ferments aus Gersten- und Sonnenblumenblättern trat seine Acceptoreigenschaft klar und eindeutig hervor (Fig. 1).

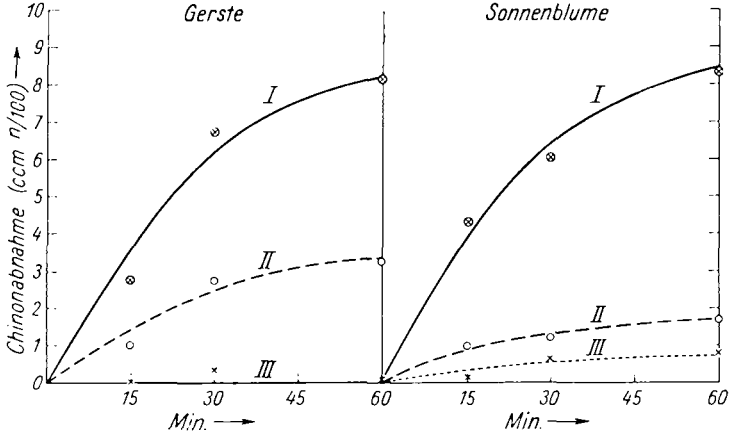


Fig. 1. Chinonabnahme in anaeroben „Normalansätzen" mit Fermentlösungen aus Gerste (Rohextrakt 1,5 ccm, $Q_{O_2} = 10$) oder Sonnenblume (Ammonsulfatfällung 1,0 ccm, $Q_{O_2} = 28$). I vollständige Ansätze (⊙)
II Ansätze ohne Glykolsäure (o)
III Ansätze ohne Enzym (×)

Versuche zum Hydroperoxydnachweis

Die bewährte Methode der selektiven Vergiftung der in den Enzymlösungen stets vorhandenen Katalase[7,8]) schien bei der

[10]) Vgl. Zusammenstellung von L. Anderson und G. W. E. Plaut in E. Lardy, Respiratory Enzymes, S. 71, Minneapolis (1950).
[11]) H. Wieland und K. Frage, A. **477**, 1 (1930).
[12]) W. Franke und K. Hasse, H. **249**, 231 (1937).

geringen Empfindlichkeit des glykolsäureoxydierenden Ferments gegen schwermetallbindende Inhibitoren durchaus aussichtsreich. Die ersten, an Rohextrakten ausgeführten Versuche dieser Art lieferten indes kein eindeutiges Ergebnis.

Von Normalansätzen mit 2 ccm Gerstenextrakt, die KCN, NaN_3 oder NH_2OH (jeweils m/500) enthielten und nach 60 Minuten zwischen 270 und 325 cmm O_2 aufgenommen hatten, ergab nur der Hydroxylamin-Ansatz bei Versuchsende eine Spur jodometrisch nachweisbaren Peroxyds. Ein ähnliches Resultat wurde mit Sonnenblumenextrakt (O_2-Aufnahme um 550 cmm in 60 Min.) erhalten. Die gebildete H_2O_2-Menge lag unter 5% der Theorie.

Sehr deutlich war in allen Fällen die Farbänderung der Ansätze vom anfänglichen leuchtenden Grün nach einem schmutzigen Gelbgrün zu beobachten, als Zeichen für eine Sekundäroxydation des Chlorophylls.

Wir arbeiteten daher mit Sonnenblumenenzym weiter, das dem Fällungsverfahren von Burris und Mitarbeitern[2]) unterworfen worden war, wobei schwächer und mehr gelbgrün gefärbte Enzymlösungen erhalten wurden. Mit derartigen Enzymlösungen gelang es in Gegenwart von m/500-NH_2OH regelmäßig, kleine H_2O_2-Mengen jodometrisch nachzuweisen[13]). Wir geben in Tab. 2 eine typische Versuchsreihe mit einem praktisch eigenatmungsfreien Enzym vom Q_{O_2}-Wert 15 wieder.

In den substratfreien Kontrollen war in keinem Falle eine Jodausscheidung feststellbar; ein geringer Nullwert des Substratansatzes (0,02 ccm n/100) ist in den Zahlen der Tab. 2 (und der folgenden) bereits in Abzug gebracht worden.

Nach der Dehydrierungsgleichung $DH_2 + O_2 \rightarrow D + H_2O_2$ entspricht 1,0 ccm n/100-$Na_2S_2O_3$ (bzw. -H_2O_2) 112 cmm O_2.

Tab. 2. H_2O_2-Bildung bei der Glykolsäureoxydation durch Sonnenblumenenzym in Gegenwart von m/500-Hydroxylamin Normalansätze mit 2,0 ccm (= 18 mg) Enzym

t (Min.)	cmm O_2	ccm n/100-H_2O_2	%H_2O_2 d. Th.
15	68	0,14	23
30	126	0,15	13
60	226	0,11	6
90	368	0,10	3

Die H_2O_2-Ausbeuten sind immer noch klein und nehmen mit steigender Versuchsdauer stark ab. Es war daran zu denken, daß

[13]) Dagegen mißlang infolge der starken Eigenfärbung der Reaktionslösungen der kolorimetrische Nachweis des Hydroperoxyds mit der Titanreaktion oder derjenige mit der Luminolreaktion (W. Langenbeck und U. Ruge, B. **70**, 368, 1937). Für die tatsachliche Bildung von *Hydroperoxyd* spricht andrerseits der starke Abfall der jodometrischen Werte, wenn NH_2OH-haltige $\left(\frac{m}{500} - \frac{m}{100}\right)$ Reaktionsansätze vor der Bestimmung 10—15 Minuten bei 30° mit ca. 1 mg Pyridin-Hämin inkubiert wurden.

Hydroxylamin durch das primäre Dehydrierungsprodukt der Glykolsäure, die Glyoxylsäure[3]), im Laufe der Reaktion gebunden wird. (Für den Fall von Hydrazin, Semicarbazid und Äthylendiamin finden Burris und Mitarbeiter[3]) Hinweise für eine solche Reaktion.) Dann waren bei Steigerung der Hydroxylaminkonzentration höhere H_2O_2-Ausbeuten zu erwarten, die auch in der Tat erhalten wurden (Tab. 3).

Es kamen zwei verschiedene, praktisch eigenatmungsfreie Enzymlösungen mit den Q_{O_2}-Werten 15 (Reihe a) und 34 (Reihe b) zur Verwendung. Enzymhemmungen traten bei den verwendeten Hydroxylamin-Konzentrationen (bis m/50) im allgemeinen nicht in Erscheinung; bisweilen wurden sogar geringfügige Beschleunigungen beobachtet, die wahrscheinlich auf die Verdopplung des Endwerts der O_2-Aufnahme bei H_2O_2-Bildung zurückgehen.

Tab. 3. H_2O_2-Bildung bei der enzymatischen Glykolsäureoxydation mit höheren Hydroxylamin-Konzentrationen

Normalansätze mit 2,0 ccm (= 18 mg in a, 8,2 mg in b) Enzym

NH_2OH-Konz.	cmm O_2	ccm n/100-H_2O_2	%H_2O_2 d. Th.
	a		
m/500	143	0,16	13
m/250	125	0,21	19
m/100	120	0,76	71
	b		
m/100	267	1,50	63
m/50	250	1,74	78

In Gegenwart von m/100—m/50-NH_2OH werden also 70—80% der Theorie an Hydroperoxyd erhalten.

In der folgenden Versuchsreihe wurde in Gegenwart von m/100-NH_2OH und unter Verwendung des Enzyms der Reihe b von Tab. 3 nochmals die zeitliche Abhängigkeit der H_2O_2-Bildung verfolgt (Tab. 4).

Tab. 4. H_2O_2-Bildung bei der Glykolsäureoxydation mit m/100-Hydroxylamin

Normalansätze mit 2,0 ccm Enzym

t (Min.)	cmm O_2	ccm n/100-H_2O_2	%H_2O_2 d. Th.
15	73	0,53	81
30	118	0,80	76
60	230	1,50	73
90	333	1,88	63

Der Abfall der H_2O_2-Ausbeuten mit zunehmender Versuchsdauer ist hier (im Gegensatz zum Versuch der Tab. 2) nur noch gering.

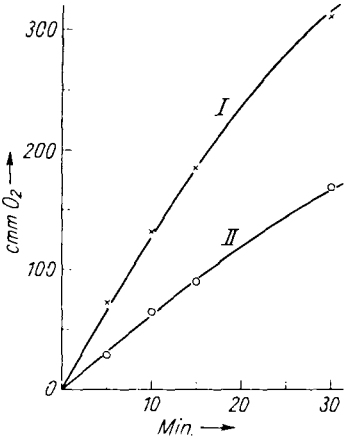


Fig. 2. Glykolsäureoxydation durch Sonnenblumenenzym in Gegenwart von reinem Sauerstoff (I) und von Luft (II). Normalansätze; Ammonsulfatfällung ($Q_{O_2} = 34$).

In einem letzten Versuch wurde die H_2O_2-Anhäufung in Gegenwart der drei Katalase-Inhibitoren Natriumazid, Kaliumcyanid und Hydroxylamin in der Konzentration m/100 vergleichend bestimmt. Da sich ferner gezeigt hatte, daß die Sauerstoffaufnahme in reinem O_2 etwa doppelt so rasch erfolgte wie in Luft (Fig. 2), wurde gleichzeitig bei Hydroxylamin noch der Einfluß des Sauerstoff-Partialdrucks auf die H_2O_2-Ausbeute festgestellt (Tab. 5).

Die H_2O_2-Bestimmung erfolgte in Normalansätzen mit dem zuletzt verwendeten Enzym ($Q_O = 34$) nach Erreichung annähernd gleicher O_2-Aufnahmen (etwa 330 cmm); nur der KCN-Versuch, in dem sich nach etwa 60 Min. eine beträchtliche Hemmung einstellte, wurde bei einer O_2-Aufnahme von 250 cmm abgebrochen.

Tab. 5. H_2O_2-Bildung mit verschiedenen Katalase-Inhibitoren (m/100) und in Gegenwart von Luft und reinem Sauerstoff

Inhibitor	Gasphase	t (Min.)	cmm O_2	cm n/100-H_2O_2	%H_2O_2d.Th.
NaN_3	Luft	60	335	0,18	6
KCN	»	90	250	0,60	27
NH_2OH	»	70	348	1,76	57
NH_2OH	O_2	30	309	1,83	66

Die H_2O_2-Ausbeuten nehmen in der Reihenfolge $NaN_3 <$ KCN $< NH_2OH$ zu, wobei zu berücksichtigen ist, daß NaN_3 nur im sauren p_H-Bereich starke Hemmungseffekte gegenüber Häminfermenten zeigt[14]) (vgl. auch [7])). In reinem O_2 ist die H_2O_2-Anreicherung nicht unbeträchtlich höher als in Luft.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für finanzielle Unterstützung dieser Untersuchung.

[14]) D. Keilin, Proc. Roy. Soc. (B) **121**, 165 (1936).

Quantitativer Vergleich der enzymatischen Hydrierung von Methylenblau (MB) und von Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC)

Von *Richard Kuhn* und *Friedrich Linke*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 23. September 1952)

Qualitativ betrachtet besteht zwischen MB und TTC anscheinend kein wesentlicher Unterschied. Beide Reduktionsindikatoren zeigen reduzierende Fermentsysteme an. Die Besonderheiten liegen darin, daß im einen Fall der durch Fermente reaktionsfähig gewordene Wasserstoff der Substrate das MB zum wasserlöslichen und luftempfindlichen Leukomethylenblau hydriert (Farbumschlag: blau → farblos), wobei man unter Stickstoff bzw. i. V. arbeiten muß[1]), während im anderen Falle das TTC zum wasserunlöslichen und luftbeständigen Triphenylformazan reduziert wird (Farbumschlag: farblos → rot)[2]), so daß man unter Luftzutritt arbeiten und an geeigneten lebenden Objekten auch topographisch[3]) den Sitz der Fermente nachweisen kann.

Die von uns ausgeführten Versuche betreffen die quantitative Frage, wieviel Wasserstoff unter vergleichbaren Bedingungen einerseits auf MB andererseits auf TTC übertragen wird. Vorliegende Erfahrungen sprachen dafür, daß die enzymatische Hydrierung von MB aus 2 Gründen leichter verlaufen werde.

1. Das von D. Jerchel und W. Möhle[4]) gemessene anscheinende Reduktionspotential von TTC ist negativer als das Redoxpotential des MB (Tab. 1).

Tab. 1

Indikator	p_H	°C	E'_0 (Volt)	p_H	°C	E'_0 (Volt)
MB.....	7,00	30	+ 0,011	8,5	38	— 0,043
TTC	6,72	20	— 0,083	8,5	38	— 0,100

2. Das TTC muß unter aeroben Bedingungen mit O_2 als Wasserstoffakzeptor konkurrieren, was dem MB erspart bleibt. Der dadurch bedingte Effekt zeigt sich, wenn man Versuche mit TTC

[1]) Thunberg-Methode.
[2]) R. Kuhn und D. Jerchel, Ber. **74**, 949 (1941).
[3]) G. Lakon, Ber. dtsch. bot. Ges. **60**, 299, 434 (1942).
[4]) Ber. **77**, 591 (1944).

einerseits unter O_2, andererseits unter N_2 anstellt. Unter Stickstoff werden in gleichen Zeiten meist erheblich größere Formazanmengen gebildet[5]).

Analytisch verfeinert haben wir die Messung des TTC-Umsatzes dadurch, daß wir nicht nur die gebildeten Formazanmengen kolorimetrisch bestimmen, sondern auch das noch nicht in Reaktion getretene TTC nach Reduktion mit $Na_2S_2O_4$ kolorimetrieren, was unter Beachtung der im Versuchsteil beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen genau möglich ist. Die Summe beider Werte muß der angewandten TTC-menge entsprechen. Wenn z. B. in Versuchen mit Bakterien, Formazan durch „Überreduktion" verschwindet, merkt man an der Doppelbestimmung das Defizit.

Über den Mechanismus der biochemischen Reduktion von Tetrazoliumsalzen ist bisher nur wenig bekannt. Nach A. M. Mattson, C. A. Jansen und R. A. Dutcher[6]) wurde TTC durch Glucose+DPN+Glucosedehydrase bei p_H 6,6 reduziert. E. Kun und L. G. Abood[7]) bestimmten mit Hilfe von TTC die Succinodehydrase in Gewebe-homogenisaten mit Zugabe von Bernsteinsäure als Substrat. Wir haben dehydrierende Fermentsysteme aus gereinigten Fermentlösungen aufgebaut und ihre Wirksamkeit mit MB und mit TTC als Wasserstoffakzeptoren vergleichend geprüft. In allen Fällen sind es die Leuko-verbindungen gelber Fermente, die den Wasserstoff für den letzten Schritt zur Verfügung stellen. In ihrer hydrierten Form sind jedoch die gelben Fermente gegen O_2 verschieden empfindlich. Die hydrierten Diaphorasen sowie das hydrierte neue gelbe Ferment (prosthetische Gruppe: Alloxazin-adenin-dinucleotid) übertragen ihren Wasserstoff nicht direkt auf den Sauerstoff, jedoch auf Methylenblau. Das alte gelbe Ferment (prosthetische Gruppe: Lactoflavin-5'-phosphorsäure) dagegen ist in hydrierter Form autoxydabel, so daß der Wasserstoff nicht nur auf Methylenblau, sondern auch auf O_2 (unter Bildung von H_2O_2) übertragen wird. Dadurch wird, wie wir vermuten, folgender Befund verständlich:

Im Alkoholdehydrase-test (Alkohol+Alkohol-dehydrase+DPN+Flavinenzym) trat unter aeroben Bedingungen mit TTC keine Rotfärbung ein, wenn als Flavinenzym das alte gelbe Ferment benützt wurde, obwohl das verwendete Fermentsystem unter anaeroben Bedingungen mit MB als Wasserstoffakzeptor wirksam war. Es kann sein, daß O_2 mit der hydrierten Form des alten gelben Ferments soviel leichter reagiert als TTC, daß unter den üblichen Bedingungen Fermentsysteme dieser Art — bei denen das sehr

[5]) Auch durch tierische Gewebe.
[6]) Science **106**, 294 (1947).
[7]) Science **109**, 144 (1949).

autoxydable Leuko-lactoflavin auch im Proteinverband leicht mit O_2 reagiert — nur mit der Methylenblautechnik, nicht aber mit TTC unter Luftzutritt sichtbar gemacht werden können[8]).

Im Dihydro-cozymase-Test kann man TTC an Stelle von MB verwenden. Als Diaphorase dienten aus Schweineherzen nach F. B. Straub[9]) hochgereinigte Präparate des neuen gelben Ferments.

$$\text{Dihydro-DPN} + \text{TTC} \xrightarrow{\text{Diaphorase}} \text{DPN} + \text{Formazan} + \text{HCl}.$$

Die Reaktion spielt sich leicht und quantitativ ab. Wir haben sie wiederholt benutzt, um den Reinheitsgrad von Dihydro-cozymase-Präparaten durch Kolorimetrie des gebildeten Formazans zu bestimmen.

Verwendet man im Alkohol-dehydrase-Test nicht altes, sondern neues gelbes Ferment oder Diaphorase, dann wird TTC unter Luftzutritt hydriert und man kann, wie im Dihydro-cozymase-Test, die Reduktionsgeschwindigkeiten von MB und TTC unter praktisch interessierenden Bedingungen vergleichen. Beispiele für die Geschwindigkeit der enzymatischen Hydrierung von TTC sind in Fig. 1 und 2 zu sehen.

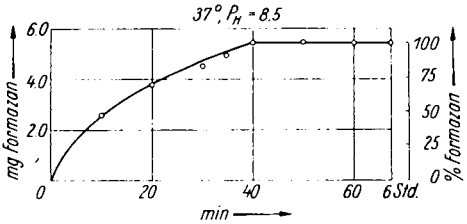


Fig. 1.

Hydrierung von Triphenyltetrazoliumchlorid im Alkoholdehydrase-Test mit reiner Diaphorase

Ansätze: 3,0 ccm
6,0 mg TTC
5,42 mg Cozymase R = 0,4
16,0 mg Alkoholdehydrase R = 0,022
0,3 ccm Diaphorase
0,7 ccm Phosphatpuffer m/2
0,3 ccm Alkohol
0,3 ccm 10% Tween 80

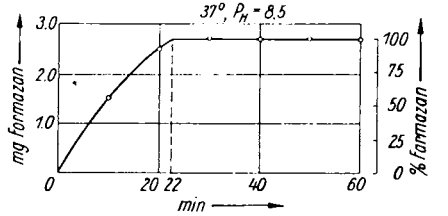


Fig. 2

Hydrierung von Triphenyltetrazoliumchlorid im Dihydro-cozymase-Test mit reiner Diaphorase

Ansätze: 1,5 ccm
3,0 mg TTC
12,0 mg Dihydro-cozymase R = 0,49
0,15 ccm Diaphorase
0,4 ccm m/2 Phosphatpuffer
0,3 ccm Tween 80

[8]) Zur Frage, ob altes gelbes Ferment in lebenden Zellen vorkommt, vgl. O. Warburg, Wasserstoffübertragende Fermente, Berlin 1948.

[9]) Biochem. Journ. **33**, 787 (1939).

Aus diesen und entsprechenden Versuchen mit MB haben wir die Wechselzahlen berechnet, die angeben, wie oft pro Minute das gelbe Ferment 2 H-Atome an MB bzw. TTC abgegeben hat und mit Wasserstoff neu beladen wurde (Tab. 2).

Tab. 2

Test:	Alkohol-dehydrase		Dihydro-cozymase	
H_2-Akzeptor	MB	TTC	MB	TTC
Mole Umsatz/Min.	$78{,}3 \cdot 10^{-8}$	$4{,}5 \cdot 10^{-8}$	$156 \cdot 10^{-8}$	$8{,}1 \cdot 10^{-8}$
Wechselzahl	65,7	3,8	132	6,9

Unter den eingehaltenen Bedingungen verläuft somit die Hydrierung von MB im Alkohol-dehydrase-Test 65,7:3,8 = 17mal, im Dihydro-cozymase-Test 19mal so schnell wie die von TTC. Der H_2-Umsatz pro Minute war dabei im Dihydro-cozymase-Test etwa doppelt so hoch wie im Alkohol-dehydrase-Test, nämlich 132:65,7 = 2,0 (für MB) und 6,9:3,8 = 1,8 (für TTC). Im Robisonester-Test mit TPN zeigte die verwendete Diaphorase keine Aktivität.

Beschreibung der Versuche*)

1. Quantitative Bestimmung von Formazanen und Tetrazolium-salzen

Um den Umsatz von Tetrazoliumsalzen zu kontrollieren, wurde eine quantitative Bestimmung des gebildeten Formazans und des nicht umgesetzten Tetrazoliumsalzes ausgearbeitet. Das gebildete Triphenyl-formazan ist, wenn es sich um Bakterienkulturen handelt, im allgemeinen leicht mit Methanol in Lösung zu bringen und läßt sich nach Abzentrifugieren der Bakterien sofort kolorimetrieren. Das nicht umgesetzte TTC ließ sich am besten mit Natriumdithionit reduzieren. Um eine Weiterreduktion des gebildeten Formazans durch $Na_2S_2O_4$ zu verhindern, muß es durch sofortiges Ausschütteln mit Benzol aus der Reduktionslösung entfernt werden. Die Reduktion verläuft bei Zimmertemperatur schnell und quantitativ, wenn die abgespaltene Salzsäure von m/2 Phosphatpuffer bei p_H 7 abgefangen wird. Da Kupferspuren (dest. Wasser) stören, wird die Natriumdithionitlösung stabilisiert: Man löst 160 mg $Na_4P_2O_7$ und 50 mg 8-Oxychinolin in 160 ccm Wasser. Hiervon werden 20 ccm zur Lösung von 100 mg $Na_2S_2O_4$ (40-proc.) verwendet. 1—2 ccm der zu prüfenden Lösung, die noch nicht umgesetztes TTC enthält, werden zunächst mit 4 ccm Benzol überschichtet und dann mit 1 ccm der angegebenen $Na_2S_2O_4$-Lösung versetzt. Man schüttelt bis die wäßrige Lösung ungefärbt ist. 1,0—2,0 ccm der benzolischen Formazanlösung dienen zur Messung der Extinktion im Kolorimeter.

2. Versuche mit Macerationssaft[10])

Die Reduktion von TTC durch Hefemacerationssaft (aus Löwenbräuhefe) ist ein fermentativer Vorgang. 2—3 Min. langes Erhitzen des Macerationssaftes auf 90° führt zu vollkommener Inaktivierung. Der p_H-Bereich für optimale

*) Ausführlicher in der Dissertation von F. Linke, Universität Mainz, 1950.

[10]) Vgl. F. W. Gunz, Nature **163**, 98 (1949).

TTC-Reduktion (p_H = 8—8,5) durch Macerationssaft ist etwas enger als für MB (p_H = 7,0—8,5). Vergleichende Versuche bei p_H = 8,5 ergaben eine bedeutend schnellere Reduktion von MB als von TTC. Wurde der Macerationssaft auf 1/4 bis 1/7 seines Volumens durch Gefriertrocknung eingeengt, dann nahm die anfangs gebildete Formazanmenge langsam bis auf 20% des maximalen Wertes wieder ab. Es konnte eindeutig nachgewiesen werden, daß keine Rückbildung von TTC stattgefunden hat. Ob eine weitere Reduktion oder ein andersartiger Abbau des Formazans vorlag, wurde nicht entschieden.

Wurde frischer, nicht eingeengter Macerationssaft einer intensiven Dialyse gegen fließendes dest. Wasser bei 0° unterworfen, so war nach 60-stündiger Dialyse die reduzierende Wirkung auf TTC vollständig verlorengegangen. Durch Zusatz von Alkohol als Substrat konnte ein wenig, durch Zusatz von Alkohol + DPN (Cozymase) aber mehr als 60% des Reduktionsvermögens wieder hergestellt werden.

3. Quantitative Bestimmung von Dihydro-DPN mit TTC

Es war möglich, eine einfache quantitative Bestimmung sowohl von Dihydrocozymase (Dihydro-DPN) als auch von TTC mit Diaphorase-Präparaten (es genügt z. B. neues gelbes Ferment, 1. Schritt) aufzubauen. Der Wasserstoff der Dihydro-cozymase (DPN · H_2) wird durch die Diaphorase quantitativ auf TTC übertragen. Die gebildete Formazan-Menge ist der vorhandenen Dihydro-DPN-Menge äquivalent. 1 Teil Formazan entspricht 2,22 Teilen Dihydro-cozymase.

Die Reduktion von TTC mit Dihydro-cozymase gelingt auch ohne Enzym rein chemisch, wenn man in Pyridinlösung bei 100° arbeitet. Der Umsatz verläuft auch unter diesen Bedingungen quantitativ.

Über die Reduktion von TTC durch Maissamen

Von *Richard Kuhn, Gerhard Pfleiderer* und *Walter Schulz*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

(Eingegangen am 23. September 1952)

Die Reduktion von Triphenyltetrazolium-chlorid (TTC) durch keimende Samen[1]) ist die Grundlage eines Verfahrens[2]) zur Bestimmung der Keimfähigkeit geworden. Zu den in dieser Hinsicht am besten untersuchten Samen gehört der Mais (Zea mays), bei dem sich Embryo und Scutellum leuchtend rot färben. Die vorliegende Untersuchung ist unternommen worden, um die Natur der reduzierenden Fermentsysteme des Scutellums und des Embryos von Maissamen kennenzulernen, die allem Anscheine nach für die Keimfähigkeit besondere Bedeutung besitzen.

Methodik. Maiskörner, die unter 4-maliger Erneuerung des Wassers 48 Stunden gequollen waren, wurden halbiert und in 1-proc. Lösung von TTC in Wasser eingelegt. Zur kolorimetrischen

[1]) R. Kuhn und D. Jerchel, Ber. **74**, 949 (1941).

[2]) G. Lakon, Ber. dtsch. bot. Ges. **LX**, 299, 434 (1942).

Bestimmung des gebildeten Formazans wurde nach verschiedenen Zeiten mit einem Gemisch von Chloroform/Eisessig 1:1 extrahiert.

Wasserstoff-donatoren. Setzt man gleichzeitig mit dem TTC noch Glucose, Bernsteinsäure, Glutathion, Ascorbinsäure und andere Substrate (Tab. 1) zu, so ändert sich an den gebildeten Formazan-Mengen praktisch nichts. Cystein erhöht die Formazanwerte etwas (s. Tab. 1).

Eine Ausnahme-stellung unter den geprüften H_2-Donatoren nimmt die Citronensäure ein, die in 0,5-proc. Lösung eine Verdoppelung der Farbstoffbildung bewirkt. Höchst auffallend ist es, daß *cis*-Aconitsäure ohne Wirkung ist.

Vergleich von Citronensäure-gehalt und Formazanbildung. In 100 g gequollener Maiskeimlinge (Embryo + Scutellum) fanden wir nach der Pentabrom-acetonmethode 100—140 mg Citronensäure[3]). 100 g gequollene Maiskeimlinge (herauspräpariert, nicht halbierte Samen) bilden in $5^3/_4$ Stunden 74 mg und in 22 Stunden 183 mg Formazan. Man erkennt, daß die Menge der natürlich vorkommenden Citronensäure (Mol.gew. 192) ausreichend ist, um die Menge des gebildeten Triphenylformazans (Mol.gew. 300) zu erklären. Diese Betrachtung schließt eine Beteiligung weiterer H_2-Donatoren nicht aus. Papierchromatographisch konnten wir in wäßrigen Extrakten aus Maiskeimlingen Citronensäure, Äpfelsäure und Glutaminsäure nachweisen[4]).

Dabei bereitete die Trennung von Phosphorsäure und Citronensäure erhebliche Schwierigkeiten. Diese Trennung[5]) gelang erst, als — unter Ausnutzung der Unterschiede in den 2. und 3. Dissoziationskonstanten — die Lösungen der Natriumsalze vor dem Auftragen auf Whatman Nr. I auf $p_H = 9$ eingestellt wurden und absteigend mit n-Propanol (60%), konz. Ammoniak (30%) und Wasser (10%) entwickelt wurde. Unter diesen Bedingungen fanden wir: Phosphorsäure $R_F = 0{,}21$, Citronensäure $R_F = 0{,}26$, Äpfelsäure $R_F = 0{,}36$. Die Sichtbarmachung erfolgte retentiometrisch mit Kupferacetat in Tetrahydrofuran nach Th. Wieland[6]) (Rubeanwasserstoff).

Hemmstoffe. Bei frisch geerntetem Mais wurde die Formazanbildung durch Kaliumcyanid bei $p_H = 6$ maximal um 30%, bei 1 Jahr alten Samen maximal um 50% gehemmt (Tab. 2). Kohlenoxyd (100%) hemmte bei frischem Mais nach 15 Stunden um 10 bis 15%, bei 1 Jahr altem Samen nach 70 Stunden um 50—60% (Tab. 3). Diese Hemmungen sind bezogen auf die unter N_2 (100%) erhaltenen Farbstoff-Mengen. Unter Luft wird weniger Farbstoff gebildet als unter N_2, eine Erscheinung, die bei tierischen Zellen

[3]) Vgl. K. Täufel und F. Krusen, Biochem. Z. **322**, 275 (1952) (umgerechnet auf 100 g Trockensubstanz finden wir 200—280 mg Citronensäure).

[4]) Vgl. L. Mapson und D. R. Goddard, Biochem. J. **49**, 592 (1951).

[5]) G. Pfleiderer, Wasserstoff übertragende Fermente in Pflanzenembryonen. Dissertation Univ. Frankfurt (Main) 1952.

[6]) Th. Wieland und U. Feld, Angew. Chem. **63**, 258 (1951).

und Geweben schon länger bekannt ist. Es fällt auf (Tab. 4), daß 1% CO noch etwa gleichstark hemmt wie 100% CO und daß erst bei 0,1% CO der Ausgangswert wieder erreicht wird. Angesichts der verhältnismäßig langen Versuchszeiten, bei denen ein Einfluß auf Vorgänge der Zell-vermehrung denkbar scheint, ist eine Deutung der CO-Versuche nicht leicht. Immerhin sind auch in Versuchen mit Extrakten aus Keimlingen Hemmungen durch CO beobachtet worden.

Mit Phenanthrolin und mit 8-Oxychinolin ließen sich Hemmungen bis zu 50% erzielen (Tab. 2). Mit Jodessigsäure konnte man bei jungen Samen bis zu 45% hemmen, durch Kombination von Kaliumcyanid mit Jodessigsäure bis zu 80% (Tab. 2).

Aktivierung durch Cumarin. Schon durch eine m/100-Lösung von Cumarin wird die Formazan-bildung auf das Doppelte bis Dreifache gesteigert (Tab. 5). Als H_2-Donator wirkt das Lacton offenbar nicht.

Vergleich von Reduktionsvermögen und Keimfähigkeit. Bei der von G. Lakon[2]) entwickelten topographischen Bestimmung der Keimfähigkeit von Samen mit Hilfe von TTC kommt es darauf an, ob im Scutellum und im Embryo Bezirke auftreten, in denen die Formazan-bildung ausbleibt. Sind die ungefärbten Bezirke gering, so besteht noch volle Keimfähigkeit wie bei guten Samen, deren Scutellum und Embryo durchgehend rot werden.

In den von uns durchgeführten Hemmungs-versuchen ist es nie vorgekommen, daß im Bereich des Scutellums und des Embryos gewisse Bezirke nicht mehr angefärbt worden wären. Es trat vielmehr eine topographisch gleichmäßige Verringerung der Farbstoffbildung in Erscheinung. Im Falle der Aktivierung durch Cumarin nahm die Farbstärke in Scutellum und Embryo gleichermaßen zu.

Die Frage, ob zwischen Keimfähigkeit und Reduktionsvermögen (gebildeter Farbstoffmenge) eine Beziehung besteht, ist für die topographische Methode von G. Lakon, bei der es auf die Größe und Lage der Reduktions-bezirke ankommt, nicht von unmittelbarer Bedeutung. Diese Frage hat uns dennoch beschäftigt und sie ist nach den vorliegenden Versuchen klar zu verneinen:

a) m/1000-Jodessigsäure hemmte an halbierten Maissamen die Formazan-bildung um 40% und war ohne jede Hemmwirkung auf die Entwicklung der Wurzeln bei ganzen Samen.

b) m/100-Cumarin steigerte die Formazanbildung um 100% und unterdrückte die Wurzelbildung restlos.

Es ist verständlich, daß Samen, die keinerlei reduzierende Fermentsysteme mehr besitzen, nicht mehr keimfähig sein können. Umgekehrt ist es aber gut vorstellbar, daß reduzierende Fermentsysteme noch vorhanden sind, obwohl die Keimfähigkeit bereits

verlorengegangen ist[7]). Auf solche Verhältnisse, die bei der Warmwasserbehandlung von Weizenkörnern auftreten, hat W. Fuchs[8]) aufmerksam gemacht.

Mechanismus der Formazanbildung in Maissamen. Erhitzt man den von uns verwendeten badischen Landmais trocken 35 Min. auf 60°, dann ist er nicht mehr keimfähig und er bildet keine Spur von Formazan mehr, auch nicht nach Zusatz von Citrat. Fügt man jedoch Dihydro-DPN (Dihydro-cozymase) oder Dihydro-TPN (Dihydro-triphosphopyridin-nucleotid) zu, so erfolgt wieder kräftige Rotfärbung (Tab. 7). Mit Maiskeimextrakten, die 12 Min. auf 60° erhitzt waren, findet man dasselbe.

Die Erklärung ist folgende: Dihydro-DPN und Dihydro-TPN reagieren in wäßriger Lösung mit TTC nicht.

Bei Zusatz von Diaphorase I (nach F. B. Straub[9]) aus Schweineherzen rein dargestellt) erfolgt jedoch, wie mit F. Linke[10]) gefunden wurde, unter Rotfärbung die Umsetzung

$$\text{Dihydro-DPN} + \text{TTC} \rightarrow \text{DPN} + \text{Formazan} + \text{HCl}.$$

Diaphorase II (aus Löwenbräuhefe nach E. Haas[11]) dargestellt) katalysiert, wie wir fanden, die Reaktion

$$\text{Dihydro-TPN} + \text{TTC} \rightarrow \text{TPN} + \text{Formazan} + \text{HCl}.$$

Es ist somit zu schließen, daß beim Erhitzen auf 60°, wobei die Maissamen die Fähigkeit zur Reduktion von TTC verlieren, die Diaphorasen aktiv bleiben. Die Dehydrasen, denen es obliegt, den Wasserstoff ihrer Substrate auf DPN und TPN zu übertragen, werden jedoch beim trockenen Erhitzen auf 60° zerstört. Setzt man Dihydro-DPN oder Dihydro-TPN zu, so kommt es wieder zur Farbstoffbildung. DPN und TPN zeigen diese Wirkung nicht.

Anders liegen die Verhältnisse bei wäßrigen Extrakten aus Maiskeimlingen, die sehr bald ihr Reduktionsvermögen für TTC einbüßen. Hier kann man durch Zusatz von DPN und von TPN eine sehr starke Steigerung der Formazan-Mengen erzielen. Woraus zu schließen ist, daß unter diesen Bedingungen funktionsfähige Dehydrasen erhalten bleiben, aber die Cofermente I und II einer (enzymatischen) Zerstörung anheimfallen.

[7]) Vgl. dazu C. O. Jensen, W. Sacks und F. A. Baldanski, Science **113**, 63 (1951).

[8]) W. Fuchs und A. Boiler, Ber. dtsch. bot. Ges. **LXI**, 164 (1944) und Nachrichtenbl. f. d. dtsch. Pflanzenschutzdienst **2**, Heft 7/8 (1948).

[9]) Biochem. J. **33**, 787 (1939).

[10]) Reduzierende Fermentsysteme und Triphenyl-tetrazoliumchlorid, Dissertation Univ. Mainz (1950); vgl. A. F. Brodie und J. S. Gots, Sci. **114**, 40 (1951).

[11]) Biochem. Z. **298**, 378 (1938).

In Maiskeimlingen haben wir sowohl DPN wie TPN nachgewiesen. Über die präparative Isolierung von TPN aus Weizenkeimen wird in einer besonderen Abhandlung[12]) berichtet.

Wenn auf 60° erhitzte Maissamen nach Zusatz von Dihydro-DPN wieder TTC reduzieren, so erlangen sie doch nicht wieder die Fähigkeit, Wurzeln zu bilden. Es ist also, wie man erwarten durfte, auf so einfache Weise nicht möglich, „tote" Samen wieder „lebendig" zu machen. Dabei ist zu bedenken, daß auch das schmermetallhaltige Fermentsystem der Maissamen, auf dessen Anwesenheit die teilweise Hemmbarkeit der Formazan-bildung durch KCN deutet, nach dem Erhitzen auf 60° nicht mehr funktioniert.

Beschreibung der Versuche

Wasserstoff-donatoren für TTC-Reduktion. „Badischer Landmais" neuester Ernte wurde mit Leitungswasser mehrfach gewaschen, danach 48 Stunden lang darin eingequollen, wobei das überstehende Quellwasser täglich 3-mal erneuert wurde.

Je etwa 30 gequollene Körner wurden auf Filtrierpapier getrocknet, mit einem scharfen Messer median durch den Keimling halbiert, gewogen und in 100 ccm-Erlenmeyerkölbchen mit 30 ccm doppelt dest. Wasser bzw. wäßriger Substratlösung überschichtet. Alle Lösungen waren auf p_H 6 eingestellt. Zu jedem Ansatz gaben wir zuletzt 300 mg mehrfach aus Alkohol/Äther umkristallisiertes Triphenyl-tetrazoliumchlorid (TTC), durchspülten das Kölbchen mit Stickstoff und verschlossen es fest mit einem Gummistopfen.

Nach 15-stündigem Stehen bei Raumtemperatur, unter Ausschluß von Licht, wurden die überstehenden Lösungen abgegossen und die Kornhälften rasch mit Chloroform/Eisessig (Vol. 1:1) abgespült. Das gebildete Formazan ließ sich anschließend durch 5—6-maliges Digerieren mit je 25 ccm Chloroform/Eisessig (je 6 Stunden) in Lösung bringen. Die Schnittflächen der Körner waren zuletzt fast weiß.

Zur kolorimetrischen Bestimmung wurden die Extrakte filtriert, mit dem Lösungsmittelgemisch auf 150 ccm verdünnt und in einem Dubosq-Kolorimeter gegen Lösung von reinem Triphenylformazan gemessen.

Man erkennt die Sonderstellung der Citronensäure, die in einer Konzentration von 0,5% bei mehrmals wiederholten Versuchen eine Verdoppelung der Formazanwerte gegenüber dem Wasserwert bewirkte.

Citronensäuregehalt gequollener Maiskeimlinge. 86 g wassergesättigte Keimlinge aus Maiskörnern, nach 48-stündigem Einquellen herauspräpariert, wurden in 180 ccm Wasser von 100° geworfen und etwa 3 Min. zwischen 90° und 100° gehalten. Nach Abgießen der Lösung zerrieben wir die Keime mit Hilfe von Quarzsand in einem Porzellanmörser und kochten den Gewebebrei nochmals, unter Zusatz der vorher abgetrennten Lösung, auf. In einer hochtourigen Zentrifuge (15000 Touren/Min.) ließen sich nach Abheben der Fettschicht noch 100 ccm

[12]) G. Pfleiderer und W. Schulz unveröffentlicht.

Tab. 1

Formazanbildung halbierter, gequollener Maiskörner (je 56—60 Hälften), Lösungen mit NaOH auf p_H 6,0 eingestellt. Versuchszeit 15 Stunden, Zimmertemperatur

Zusatz	Wasserwert	Formazan gef. (mg)		
		0,01%	0,1%	0,5%
d,l-Äpfelsäure . . .	1,87	1,80	1,54	1,65
Malonsäure	1,87	1,89	1,81	1,59
Cystein	1,87	1,96	2,32	2,62
Glycerinphosphat .	1,87	1,76	1,80	1,80
Fumarsäure	1,96	2,08	1,92	1,72
Maleinsäure	1,96	1,84	2,23	2,26
Bernsteinsäure . .	1,96	2,02	2,21	2,15
Citronensäure . . .	1,96	2,21	2,62	4,05
Na-Citrat	1,96	2,25	2,47	3,78
Hexosediphosphat .	1,56	1,63	1,74	1,57
Inosit	1,56	1,80	1,72	1,72
Phytin	1,56	1,57	1,93	1,78
Robisonester . . .	1,56	1,61	1,54	1,38
Brenztraubensäure .	1,56	1,56	1,74	1,45
Oxalessigsäure . .	1,45	1,40	1,52	1,57
l(+)-Glutaminsäure	1,45	1,42	1,29	1,20
Glutathion	1,54	1,50	1,64	1,50
Ascorbinsäure . . .	1,47	1,56	1,56	—
trans-Aconitsäure .	1,47	1,62	1,56	1,50
cis-Aconitsäure . .	1,47	1,17	1,17	1,25
	2,21	2,12	2,57	2,15
Glukose.	1,47	1,50	1,48	1,53
Äthyl-alkohol . . .	2,16	2,20	—	2,30
	2,16	2,18	—	2,22

gewinnen. Aus dieser Lösung wurden die Codehydrasen und verschiedene Phosphorsäureester, deren Isolierung wir gleichzeitig betrieben, an 10 g zuvor mit heißer Salzsäure gewaschener Holzkohle adsorbiert. Man saugte die Lösung ab und wusch die Kohle mit Wasser. Filtrat+Waschwasser enthielten 59 mg Citronensäure*). Die gesamte zur Extraktion angewandte Flüssigkeitsmenge (180 ccm für 86 g Keimlinge) enthielt also 106 mg Citronensäure, d. h. 123 mg/100 g wassergesättigter Keime.

In einem weiteren Versuch extrahierten wir unter den gleichen Bedingungen 130 g wassergesättigte Maiskeime; zuerst mit 260 ccm, dann nochmals mit 100 ccm Wasser. Im Gesamtextrakt von 250 ccm fanden sich nach Behandlung mit Holzkohle 126 mg Citronensäure*), das sind 182 mg berechnet auf das ursprüngliche Volumen (360 ccm) oder 140 mg/100 g feuchte Keime. Eine Extraktion mit verd. Salzsäure (unlösliches Zitrat) ergab keine höheren Citronensäurewerte. Untersuchungen mit Quellwasser, das i. V. eingeengt war, zeigten, daß aus 1 kg Maiskörnern schon nach 24 Stunden 12 mg Citronensäure herausdiffundiert waren.

Formazanbildung und Citronensäuregehalt. Nach 48-stündigem Einquellen der Körner wurden die Maisembryonen samt Scutella mit dem Messer herausgeschält, halbiert und je 50—60 Hälften (3,5 g) mit 30 ccm 1-proc. wäßriger

*) C. Martius, H. **257**, 39 (1939).

TTC-Lösung überschichtet. In verschiedenen Zeitabschnitten wurden die überstehenden Lösungen abgegossen und das in den Keimlingen gebildete Formazan mit Chloroform/Eisessig extrahiert. Die kolorimetrisch ermittelten Werte betrugen (für je 3,5 g halbierte Keimlinge)

nach $5^3/_4$ Stdn. 2,59 mg Formazan = 74 mg/100 g wassergesättigte Keime
nach 11 Stdn. 4,00 mg Formazan = 114 mg/100 g wassergesättigte Keime
nach 22 Stdn. 6,42 mg Formazan = 183 mg/100 g wassergesättigte Keime.

Die in 100 g wassergesättigten Maiskeimlingen gefundene Citronensäure (Durchschnitt 130 mg) könnte bei einfacher Dehydrierung (über Isocitronensäure mit der Dehydrase) 210 mg Formazan bilden, innerhalb des Krebs-Zyklus sogar 630 mg (3 Mol H_2 = 3 Mol Formazan, je 1 Mol Citronensäure).

Nachweis von Citronen-, Äpfel- und Glutaminsäure in Maiskeimextrakt

Die Anwesenheit von freiem Phosphat in Maiskeimextrakt störte den retentiometrischen Nachweis von Citrat wegen der Ähnlichkeit der beiden R_F-Werte.

In Vorversuchen mit künstlichen Phosphat-Citrat-Gemischen zeigte sich, daß beim Auftragen der freien Säuren die oberste Trennungsgrenze bei einem Molverhältnis von 2:1 lag[6]).

Folgende Lösungsmittelgemische erwiesen sich als günstig:

1. n-Propanol (60 Vol.), konz. Ammoniak (30 Vol.), Wasser (10 Vol.);

2. Äthylglykol (60 Vol.), konz. Ammoniak (30 Vol.), Wasser (10 Vol.).

Nachdem wir jedoch die freien Säuren vor der Chromatographie mit Sodalösung auf p_H 9 (Phenolphthalein) eingestellt hatten, konnten wir noch Gemische von 4 Mol Phosphorsäure und 1 Mol Zitronensäure in n-Propanol/konz. Ammoniak/Wasser (Vol. 60:30:10) einwandfrei voneinander trennen.

Bei unseren Untersuchungen mit Maiskeimextrakt wurden z. B. 185 g Maiskeimlinge mit 555 ccm Wasser aufgekocht und mit Quarzsand zerrieben. Die Abtrennung des Extraktes erfolgte mit Hilfe eines Koliertuches. Der Rückstand wurde nochmals mit 370 ccm Wasser ausgezogen. Aus beiden Extraktionen resultierten nach dem Zentrifugieren 680 ccm Lösung. Beim Versetzen mit 1020 ccm Alkohol fiel gelöste Stärke. Die filtrierte Lösung engten wir i. V. auf 250 ccm ein und setzten bei p_H 6,6 Bleiacetatlösung zu, bis kein neuer Niederschlag mehr auftrat.

Die abzentrifugierte Fällung wurde zur Beseitigung der Aminosäuren mit 80-proc. Alkohol gewaschen, danach in wäßriger Suspension mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Nach Abtrennung des Bleisulfids, durch Faltenfilter, beseitigen wir im Filtrat durch kräftiges Lüften den überschüssigen Schwefelwasserstoff. Die mit 2n-Soda neutralisierte Lösung (Phenolphthalein) wurde i. V. bis zu einer Citronensäure-konzentration von 0,5% eingeengt und Proben davon in absteigender Chromatographie mit n-Propanol/Ammoniak/Wasser entwickelt. Die Kennzeichnung der Säuren erfolgte, wie anfangs erwähnt, nach der retentiometrischen Methode von Th. Wieland[6]) mit Kupferacetat in Tetrahydrofuran und anschließendem Übersprühen mit acetonischem Rubeanwasserstoff.

Die gefundenen R_F-Werte betrugen 0,03, 0,21, 0,27 und 0,38. Unter gleichen Bedingungen fanden wir für Phosphorsäure 0,21, für Citronensäure 0,26, für Äpfelsäure 0,36.

Das Filtrat der Bleisalzfällung aus Maiskeimextrakt zeigte eine starke Ninhydrin-reaktion. Die Trennung der Aminosäuren erfolgte in 2 dimensionaler, absteigender Chromatographie. Das erste Lösungsmittelgemisch enthielt 75 Vol. sek. Butanol, 10 Vol. Wasser und 15 Vol. Ameisensäure, das zweite, nach der Drehung des Chromatogrammbogens um 90°, Phenol (mit Wasser gesättigt). Das Vorkommen von Alanin, Glutaminsäure und Asparaginsäure konnte im Vergleich mit künstlichen Gemischen dieser Aminosäuren sicher festgestellt werden.

Einfluß verschiedener Fermenthemmstoffe auf die Formazanbildung

30 gequollene Maiskörner (15 g) wurden halbiert und mit 25 ccm 1-proc. wäßriger TTC-Lösung bzw. mit TTC-Lösung, die Hemmstoff enthielt, überschichtet. Alle Lösungen waren wieder auf p_H 6 eingestellt.

Nach 15-stündigem Stehen unter N_2 bei Lichtausschluß wurde das in den Keimlingen gebildete Formazan mit Chloroform/Eisessig extrahiert und kolorimetriert.

Tab. 2

Formazanbildung halbierter, gequollener Maiskörner unter Einwirkung spezifischer Fermenthemmstoffe. Versuchszeit 15 Stunden. Zimmertemperatur

Konz.	Formazan gef. (mg)		
	Monojodessigsäure	HCN	Phenanthrolin-HCl
ohne Hemmstoff . .	1,26*)	1,54	1,80
n/10000	1,23	—	—
n/1000	0,84	—	—
n/500	—	1,56	—
n/100	0,74	0,96	1,11
n/50	0,71	1,08	0,99
n/10	0,73	1,08	0,93

*) Durchschnitt aus 3 Parallelbestimmungen.

Da bei der Reduktion von 1 Mol TTC 1 Mol HCl frei wird, die das p_H der Zelle und damit die Reaktionsgeschwindigkeit der Fermente auf die Dauer beeinflußt, wiederholten wir einzelne Versuche in gepufferter TTC-Lösung bzw. gepufferter TTC-Lösung+Hemmstoff, ohne dabei prinzipielle Unterschiede in der Wirkung der Hemmstoffe finden zu können.

In einem Versuch waren die Formazanwerte für 1 Jahr alte Samen nach 15 Stunden:

in Wasser = 3,13 mg
in m/100 KCN = 2,39 mg = Hemmung 23,5%
in m/20 Phosphatpuffer, p_H 7,52 = 4,85 mg
in m/20 Phosphatpuffer + KCN = 3,64 mg = Hemmung 25%

Andere Versuche ergeben nach 15 Stunden:

in Wasser = 1,28 mg Formazan
in m/50 KCN (p_H 6,0) = 0,56 mg „ = 56,2% Hemmung
in m/20 Phosphatpuffer, p_H 6,8 = 1,18 mg „
in m/20 Phosphatpuffer + m/50 KCN = 0,66 mg „ = 44% Hemmung

Tab. 3

Formazanbildung halbierter Maiskörner (60 Hälften) unter Einwirkung von CO; Zimmertemperatur

	Formazan gef. (mg)		
	nach 15 Stunden	nach 15 Stunden (24 Stunden unter CO inkubiert)	nach 30 Stunden
unter N_2	1,66	1,66	2,36
unter CO	1,50	1,40	1,96

Alle Zahlen sind Durchschnittswerte aus 3 Parallelbestimmungen.

Wurde die wäßrige TTC-Lösung zu Beginn des Versuchs mit CO (aus Bombe) gesättigt, so war bei frisch geernteten Maiskörnern (15 g halbierte, gequollene Körner) eine schwache, mit zunehmender Reaktionszeit wachsende Hemmung der Formazanbildung zu beobachten.

Bei 1—2 Jahre alten Samen war der Einfluß von CO auf die Formazanbildung stärker. Aus zahlreichen Reagenzglasversuchen mit variierten CO-Luft-gemischen seien folgende Ergebnisse herausgegriffen.

Tab. 4

Formazanbildung halbierter Maiskörner (8 Hälften) unter Einwirkung von CO, Temp. 27°

	Formazan gef. (mg.)	
	nach 40 Stdn.	% Hemmung
unter Luft	0,89	
unter CO 100 %	0,63	29
unter CO 10 %	0,66	26
unter CO 1 %	0,66	26
unter CO 0,1 %	0,86	—

Die CO-Hemmung war also bis zu einer Konzentration von 1% herab etwa gleichbleibend.

Ein Gemisch von Jodacetat und KCN senkte die Formazanwerte auf 20% des Wasserwertes:

15 g halbierte, gequollene Maiskörner bildeten unter den üblichen Bedingungen (Zimmertemperatur, 15 Stunden Reaktionszeit in 30 ccm 1-proc. wäßriger Lösung) 1,87 mg Formazan. Wurde ein zweiter Ansatz vor der TTC-Reaktion mit einem Gemisch von 15 ccm m/10-Jodessigsäure und 15 ccm m/10-KCN (p_H 6) 6 Stunden inkubiert und dann erst TTC in fester Form zugegeben, so betrug der Formazanwert nach 15 Stunden nur 0,38 mg.

Aktivierung durch Cumarin. Obwohl Cumarin nach der Auffassung verschiedener Autoren wie Jodessigsäure mit SH-Gruppen-tragenden Fermenten reagieren soll, beobachteten wir in unseren Versuchen mit halben Maiskörnern stets eine Steigerung der Formazanbildung. Besonders deutlich wurde dieser Effekt, wenn die Maiskörner schon in $^1/_{100}$ m-Cumarinlösung eingequollen waren. Unter diesen Bedingungen zeigt Tab. 5 den zeitlichen Verlauf der Formazanbildung durch je 15 g halbierte Kernhälften in wäßriger bzw. m/100-Cumarinlösung.

Tab. 5

Aktivierung durch Cumarin

Stunden	mg Triphenylformazan gefunden	
	Wasser	$^1/_{100}$ m-Cumarin
3	0,90	1,01
5	1,11	2,03
11	1,65	3,32
21	2,74	7,65
5	1,35	2,40
10	2,07	4,17
$22^1/_2$	3,49	9,10

Wirkung von Cumarin in m/10-Phosphatpuffer von p_H 7.5

Wir ließen die Maiskörner in m/10-Phosphatpuffer bzw. in m/10-Phosphatpuffer, der m/100-Cumarin enthielt, 48 Stunden lang einquellen. Die TTC-Reaktion bestimmten wir mit 30 halbierten Körnern (15,0—15,4 g) und 20 ccm frischem m/10-Phosphat + 200 mg TTC bzw. m/10-Phosphat, das m/100-Cumarin und 200 mg TTC enthielt.

Stunden	mg Triphenylformazan gefunden	
	m/10-Phosphat	m/10-Phosphat + m/100-Cumarin
5	2,23	3,15
11	4,37	8,00
20½	8,72	14,78

Ließ man Maiskörner 24 Stunden in m/20-Phosphatpuffer von p_H 7,2, der steigende Konzentrationen von Cumarin enthielt, quellen, so war die Formazanbildung nach weiteren 20½ Stunden bei 30 halbierten Körnern (15,1—15,2 g) folgendermaßen:

Cumarin	0 (Puffer allein)	m/1000	m/500	m/200	m/100
gef. Formazan (mg)	4,37	4,47	4,80	5,50	6,85

Keimfähigkeit und Reduktionsvermögen

Je 50 Körner Badischer Landmais neuester Ernte wurden in 100 ccm dest. Wasser, bzw. wäßriger Hemmstofflösung 48 Stunden lang eingequollen. Alle Lösungen waren auf p_H 6 eingestellt.

Nach 48 Stunden brachten wir 10 Körner jeder Probe in eine Petrischale auf Filtrierpapier, das mit der gleichen Lösung getränkt war, um bei 28° (thermokonstanter Raum) die Keimfähigkeit zu untersuchen. Nach 3 Tagen waren in den Wasserproben 17 von 20 Körnern angekeimt, mit mehreren zentimeterlangen Wurzeln.

Außerdem wurden 30 gequollene Körner jeder Probe, wie mehrfach beschrieben, halbiert, gewogen und in Erlenmeyerkölbchen mit 20 ccm Wasser bzw. Hemmstofflösung überschichtet. Jede Lösung wurde schießlich mit 200 mg TTC beschickt.

Tab. 6

Formazanbildung (nach 20 Stunden) und Keimfähigkeit

Lösung	Konz.	gekeimt angewandt	Gewicht der Körner	Formazan gef. (mg)
Wasser	—	7/10	15,2	2,86
Wasser	—	10/10	15,7	2,70
Cumarin	m/150	0/10	15,1	5,64
(d,l) Parasorbinsäure	m/100	0/10	15,0	2,17
Wasser	—	7/10	13,6	2,56
Jodessigsäure	m/50	0/10	14,4	0,90
„	m/100	2/10	15,5	1,08
„	m/1000	7/10	14,5	1,54

In m/50-Cumarin fand keine Spur von Keimung mehr statt, obwohl der Formazanwert verdoppelt war; hingegen keimten die Körner noch in m/1000-Jodessigsäure normal trotz starker Hemmung der Reduktionsfähigkeit.

TTC-Versuche mit abgetöteten Maiskörnern. Je 4 gequollene Maiskörner wurden halbiert in Reagenzgläser gefüllt und ohne weiteren Zusatz 35 Min. lang in ein Wasserbad von 60° eingetaucht. Nach dem Abkühlen überschichteten wir die Kornhälften einer Probe mit 4 ccm 1-proc. wäßriger TTC-Lösung, andere Proben versetzten wir mit TTC-Lösung, die zudem noch hydriertes DPN bzw. hydriertes TPN enthielt. Die Cofermente waren 70% rein und waren nach der Schnellmethode von S. Gutcho und D. Stewart[13]) mit Natriumdithionit hydriert worden. Dabei ist darauf zu achten, daß überschüssiges Dithionit nach vollendeter Hydrierung der Cofermente völlig zerstört wird, da es augenblicklich TTC reduziert.

Die Reagenzgläser wurden zuletzt mit Stickstoff durchspült und mit Gummistopfen verschlossen. Nach 15-stündigem Stehen unter Lichtausschluß waren die Kornhälften der Wasserprobe (Nr. 1) völlig ungefärbt, während die Dihydrocoferment enthaltenden Proben über Embryo und Scutellum verteilt die normale Formazanfärbung zeigten (Tab. 7).

Tab. 7

Formazanbildung halbierter, auf 60° (35 Min.) erwärmter Maiskörner (je 8/2). Reaktionszeit 15 Stunden. Zimmertemperatur

Probe-Nr.	Dihydro-DPN mg/4 ccm	Dihydro-TPN mg/4 ccm	mg-Formazan gef.
1	—	—	0,00
2	—	1,4	0,16
3	—	1,4	0,18
4	3,5	—	0,09

Erwärmt man Maiskeimextrakt (aus 1 Gew.-Teil Keimlingen und 2 Gew.-Teilen Wasser) 12 Min. auf 60°, so scheint auch in diesem Fall die Diaphorase teilweise aktiv zu bleiben, während die Dehydrasen größtenteils zerstört werden.

2 ccm Extrakt, mit Wasser auf 4 ccm verdünnt und mit 40 mg TTC versetzt, bildete ohne Erhitzen nach 12 Stunden 0,42 mg Formazan, nach 12 Min. langsamem Erwärmen auf 60° 0,07 mg Formazan und nach Zugabe von 2 mg Dihydro-DPN 1,07 mg Formazan.

Enzymatische Reduktion von TTC durch isolierte, TPN-spezifische Fermente. Robisonester wurde als Ca-Salz aus Bierhefe nach der Methode von O. Warburg und W. Christian[14]) gewonnen und für den Test als Na-Salz (mit Na-Oxalat) in Lösung gebracht. Das TPN-spezifische, neue gelbe Ferment von E. Haas[15]) aus Hefemacerationssaft reinigten wir durch Ammonsulfat und Alkoholfällung. Das Zwischenferment gewannen wir nach dem vereinfachten Verfahren von C. A. LePage und O. C. Mueller[16]) ebenfalls aus Bierhefe. TPN wurde aus Weizenkeimen in einer Reinheit von 75% isoliert[12]).

In die Ansatzbirne des Thunberg-Röhrchens pipettierten wir 0,5 ccm 1-proc. TTC-Lösung und 0,3 ccm Robisonester-lösung (etwa 10 mg Na-Salz). Der Hauptraum enthielt im vollständigen Fermenttest 0,3 ccm TPN = 100 γ, 0,7 ccm Diaphoraselösung = etwa 9 mg Protein, 0,3 ccm Zwischenfermentlösung = 2 mg Protein und 1,0 ccm m/2 Phosphatpuffer p_H 7,4. Mit Wasser wurde jeweils auf ein Gesamtvolumen von 3,5 ccm aufgefüllt. Die Thunberg-Röhrchen wurden nach dem Einpipettieren der Fermentlösungen mit N_2 durchspült, auf 12 mm Hg evakuiert und im Warburg-Thermostaten bei 38° geschüttelt. Enthielt das Glas alle

[13]) Analyt. Chem. **20**, 1185 (1948).
[14]) Bio. Z. **254**, 438 (1932).
[15]) Bio. Z. **298**, 278 (1938).
[16]) J. biol. Chem. **180**, 975 (1949).

Testbestandteile, so war nach wenigen Minuten eine deutliche Formazanbildung zu beobachten. Fehlte dagegen 1 Testbestandteil, so blieben die Lösungen nach $^1/_2$ Stunde noch völlig farblos. Auch mit Natriumdithionit hydriertes TPN übertrug beim Schütteln im Thunberg-Gefäß (p_H 7,4, 38°) seinen Wasserstoff mit Hilfe des Haasschen Fermentes auf TTC unter Bildung von Formazan.

Aktivierung von Maiskeimextrakt durch DPN und TPN. 60 g Maiskeimlinge, aus gequollenen Samen mit dem Messer herauspräpariert, wurden unter Zusatz von 70 ccm m/20-Phosphatpuffer vom p_H 7,0 und etwas Quarzsand etwa $^1/_2$ Stunde zerrieben. Der Gewebebrei ließ sich mit Hilfe eines Koliertuches fast trocken pressen. Der resultierende Extrakt (60 ccm) wurde auf der hochtourigen Zentrifuge geklärt.

Wir pipettierten je 10 ccm Extrakt in 100 ccm-Erlenmeyerkölbchen, fügten zu jeder Probe 50 mg festes TTC und bestimmten die Formazanbildung bei 25° (Thermostat) unter N_2 mit und ohne Zusatz von DPN und TPN. Während der $^1/_2$-stündigen Reaktionszeit wurden die Kölbchen kräftig umgeschüttelt. Nach dem Versuchsende fällten wir die Eiweißkörper mit Eisessig und extrahierten aus der wäßrigen Lösung mit Chloroform das gebildete Formazan. Die kolorimetrischen Bestimmungen ergaben folgende Werte:

	mg Formazan gef.
10 ccm Extrakt ohne Zusatz	0,85
10 ccm „ + 5 mg Cozymase (70% rein)	1,34
10 ccm „ + 3 mg TPN (70%)	1,49
10 ccm „ 5 mg DPN + 3 mg TPN (je 70% rein) . .	1,44

(Abgeschlossen am 5. November 1952)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: i. V. W. Thiel, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

578. Band

Zur Kenntnis des 3-Lupinins

Verbesserung der Synthesen und optische Spaltung der d,l-Base

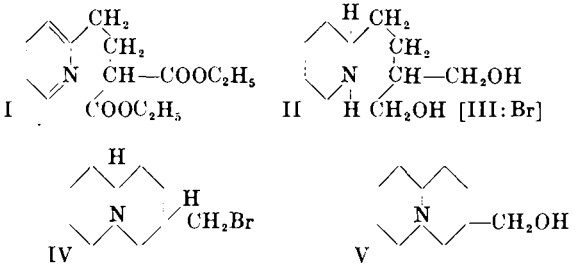
Von *Karl Winterfeld* und *Carl Heinen*

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn)

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 18. September 1952)

In einer früheren Arbeit[1]) berichteten wir über die Synthese des d,l-3-Lupinins (V). Inzwischen gelang es, den Reaktionsweg zu vereinfachen und die Ausbeuten wesentlich zu steigern. Die Synthese ging aus vom α-Picolin und führte über α-Vinylpyridin zur Anlagerungsverbindung mit Malonester (I). Deren Reduktion mit Li-Al-hydrid ergab das zugehörige Glykol, aus dessen katalytischer Hydrierung die gesättigte Base (II) hervorging. Zum Ringschluß gelangte man entweder durch direkte Wasserabspaltung aus II oder über das Dibrom-lupinan, das beim Erhitzen mit Natriumacetat, wohl über das Brom-lupinan (IV) ebenfalls in 3-Lupinin umgewandelt werden konnte.



[1]) K. Winterfeld und C. Heinen, Liebigs Ann. Chem. **573**, 85 (1951).

Die Ausbeuten waren nach beiden Methoden unbefriedigend; zudem konnte die Base nicht in ganz reinem Zustand gewonnen werden. Durch Variation der Reaktionsbedingungen gelang uns eine wesentliche Steigerung der Ausbeute. Die Bedingungen, unter denen Phosphortribromid auf das Glykol (II) zur Einwirkung gebracht wurde, waren hierbei maßgebend; sie sind im Versuchsteil beschrieben.

Hierbei konnte das früher nicht isolierte Zwischenprodukt, das ω-Brom-3-lupinin (IV) in 23-proc. Ausbeute als farbloses Öl gefaßt werden. Dieses war durch teilweise Verseifung während der Isolierung im alkalischen Medium mit etwas 3-Lupinin verunreinigt. Neben IV wurde aus dem gleichen Ansatz 3-Lupinin in 42,5-proc. Ausbeute gewonnen. Es war aber stets mit einer öligen Begleitsubstanz verunreinigt. In einer größeren Versuchsreihe gelang es schließlich, die geeigneten Lösungsmittel zu finden, mit deren Hilfe 3-Lupinin von der öligen Begleitsubstanz getrennt und in flachen hexagonalen Prismen vom Schmp. 58° erhalten wurde.

Der ölige Anteil war zunächst für das Epimere des 3-Lupinins gehalten worden[1]), da seine Analysenwerte nur geringe Abweichungen zeigten. Da aber die Teste nach Feigl[2]) und Duke[3]) auf sekundäre Amine positiv ausfielen, mußte ein Gemisch von ringoffenem Ausgangsmaterial (II) mit 3-Lupinin evtl. noch weiteren Begleitsubstanzen vorliegen. Durch Fraktionierung konnte eine Trennung nicht erreicht werden. Unter den verschiedenen Drucken ging ein konstant siedendes Gemisch über. Es bestand in der Hauptmenge aus d,l-3-Lupinin, dessen Kristallisation durch die geringen Beimengungen von 4-(2-Piperidyl)-2-oxymethylbutanol-1 (II) und etwas 3-Lupininessigester verhindert wurde. Bestätigt wurde diese Vermutung durch Vergleich der Ultrarotspektren mit reinem d,l-3-Lupinin und die zu hohen Sauerstoffwerte der Analyse dieses Öles. Die Trennung des Gemisches gelang uns durch Veresterung mit Benzoesäure und fraktionierte Destillation. Eine Bildung von zwei diastereomeren Formen des 3-Lupinins, die im Verhältnis der Epimerie zueinander stehen, war also nicht erfolgt.

Die optische Spaltung des d,l-3-Lupinins konnte durch fraktionierte Kristallisation der Tartrate erreicht werden.

d- und l-Base zeigten den gleichen Schmp. (72°) und besaßen Drehwerte von gleicher Größe (+ und — 19°).

V. Boekelheide und S. Rothchild[4]) hatten versucht, durch Reduktion des 3-Carbaethoxy-4-ketochinolizidins das 3-Lupinin darzustellen. Bei der katalytischen Hydrierung erhielten sie aber nur

[2]) Feigl und Angor, Z. analyt. Chem. **115**, 449 (1939).
[3]) Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **17**, 196 (1945).
[4]) Am. Soc. **71**, 879 (1949).

Chinolizidin und 4-Ketochinolizidin[5]), mit Li-Al-hydrid isolierten sie in sehr geringer Ausbeute als einziges Produkt das 4-Ketochinolizidin. Bei der Reduktion erfolgt also Abspaltung der Carbaethoxygruppe. Bei den milden Bedingungen der Li-Al-hydrid-Reduktion ist diese Reaktion bisher nicht beobachtet worden[6]).

Zu dem gleichen Befund führten unsere Versuche, den β-(2-Pyridyl)-äthylmalonsäure-diäthylester (I) nach Bouveault-Blanc zu reduzieren nach der Methode von Hansley[7]). Aus den niedrigsten Fraktionen wurden Pikrate erhalten; daraus konnte das Pikrat des Norlupinans in geringer Ausbeute gewonnen und durch Analyse und Schmp. identifiziert werden.

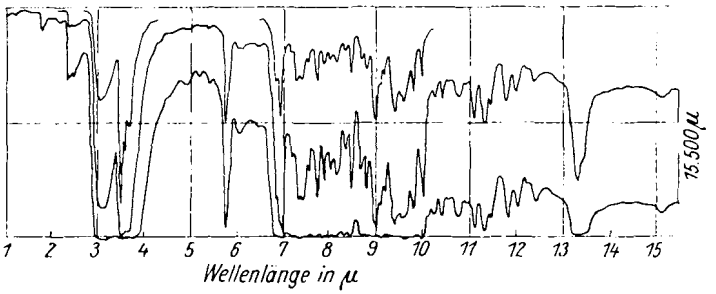


Fig. 1. d,l-3-Lupinin

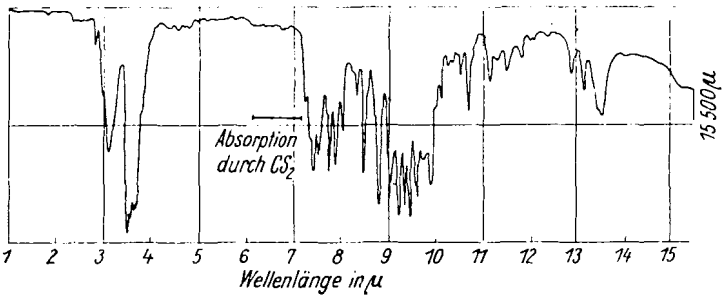


Fig. 2. „Epimeres" 3-Lupinin

Die Ultrarot-Spektren wurden in dankenswerter Weise im Physikalisch-chemischen Institut der Universität Freiburg (Breisgau), Direktor: Professor Dr. R. Mecke, aufgenommen.

[5]) Vgl. dazu auch Connor und H. Adkins, Am. Soc. **54**, 4678 (1932); **70**, 227 (1948).

[6]) Vgl. Organic Reactions: Reduktionen mit Li-Al-hydrid, Bd. VI.

[7]) Am. Soc. **57**, 2303 (1935).

Beschreibung der Versuche

Rationeller Weg zur Gewinnung von 4-(2-Piperidyl)-2-oxymethyl-butanol-1 (II)

27,0 g 4-(2-Pyridyl)-2-oxymethyl-butanol-1 (I) wurden in 50 ccm 3n-Salzsäure gelöst und mit 0,3 g PtO_2 versetzt, das in 7 ccm 3n-Salzsäure aufgeschlämmt war. Die Hydrierung wurde unter einem Überdruck von 1,5 m Wassersäule und unter Erwärmung der Schüttelente ausgeführt. Die berechneten 9,3 l H_2 wurden in 25—35 Stunden, je nach dem Alter des verwendeten Katalysators, angelagert. Es erwies sich als vorteilhaft, die schwach gelb gefärbte Lösung vor der Hydrierung mit dem schon gebrauchten Katalysator unter Wasserstoff eine Stunde bis zur Entfärbung zu schütteln. Wasserstoff wurde dabei nicht angelagert. Anschließend wurde mit 0,3 g frischem Katalysator versetzt, und nun verlief die Anlagerung wesentlich schneller als ohne diese Vorbehandlung. Nach beendeter H_2-Aufnahme wurde die Lösung vom Katalysator abfiltriert, mit 100 ccm 40-proc. Natronlauge alkalisch gemacht und fünfmal mit je 20 ccm Isoamylalkohol ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wurde der Amylalkohol i. V. abdestilliert. Das gelbe Rohprodukt (27 g) kristallisierte beim Stehen im Kolben. Ausbeute 23—24,2 g (87—92% d. Th.).

ω-*Brom-3-lupinan* (IV)

In einem 1-Liter-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 23 g rohes, d. h. nicht aus Benzol umkristallisiertes Glykol (II) in 500 ccm Benzol gelöst. Bei etwa 60° wurden unter heftigem Rühren 100 g Phosphortribromid in einem Guß durch den Rückflußkühler zugegeben und 8 Stunden unter ständigem Rühren zum Sieden erhitzt. I. V. wurde Xylol und nicht umgesetztes Phosphortribromid abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und unter Außenkühlung mit Eis-Kochsalz-Kältemischung zwei Stunden gerührt.

Die entstandene gelbe Lösung wurde filtriert und unter starker Kühlung mit konz. Natronlauge alkalisiert. Nach dem Ausäthern wurde die gelbe ätherische Lösung eingedampft, zuletzt i. V. auf dem Dampfbad. 7,3 g hellrotbrauner Rückstand ergaben bei der Destillation folgende Fraktionen:

1. 3,7 g Sdp. 50—56°/0,001 (Bad 75— 80°);
2. 1,8 g Sdp. 56—60°/0,001 (Bad 80— 85°);
3. 0,3 g Sdp. 60—80°/0,001 (Bad 120—130°).

Aus der 1. Fraktion konnte (IV) isoliert werden, aus der 3. Fraktion konnte durch Umkristallisieren 3-Lupinin gewonnen werden (Mischschmelzpunkt).

Das Brom-3-lupinan bildet ein farbloses, angenehm riechendes, leichtbewegliches Öl. Sdp. 50—51°/0,001, 138—141°/18. Ausbeute 5,5 g = 23% d. Th.

$C_{10}H_{18}NBr$ (232,12) Ber. C 51,74 H 7,79 N 6,04 Br 34,43
Gef. » 55,82, 56,69 » 8,39, 8,47 » 6,18, 6,25 » 28,90, 28,08

Die Analysen zeigen deutlich, daß das ω-Brom-3-lupinan schon bei der Isolierung teilweise zu 3-Lupinin verseift worden war, das sich durch Destillation im Hochvakuum nicht abtrennen ließ. Das Pikrat wurde aus Essigester erhalten; umkristallisiert aus Methanol und dann aus Äthanol Schmp. 154—156°.

$C_{16}H_{21}O_7N_4Br$ (461,23) Ber. C 41,6 H 4,55
Gef. » 41,59 » 4,71

Jodmethylat. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 239—240° (Zers.).

d,l-3-Lupinin

Die natronalkalische, wäßrige Lösung wurde nach dem Ausäthern des ω-Brom 3-lupinans im Reaktionskolben unter Außenkühlung mit Eis eine Stunde gerührt. Anschließend wurde mit Eisessig fast neutralisiert ($p_H = 8$) und über Nacht am Rückfluß gekocht. Mit konz. Salzsäure wurde kongosauer gemacht und auf $^1/_3$ eingeengt. In der Kälte wurde vom ausgeschiedenen Kochsalz und Phosphat abgesaugt, das Filtrat unter Kühlung mit konz. Natronlauge stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterblieben 9,3 g hellbraunes Öl, das bei 0,001 Torr (Bad 90°) farblos überging. Nach erneuter Destillation wurde das zur Umkristallisation geeignete Lösungsmittel gesucht. Nur aus n-Pentan, Petroläther und Essigester schieden sich niedrige hexagonale Prismen ab. Schmp. 57,5—58° (nach mehrmaligem Umkristallisieren). Sdp. 141°/14.

Pikrat. 0,2 g 3-Lupinin wurden in 1 ccm Äther gelöst und mit überschüssiger, ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt. Sofort fiel ein öliges Pikrat aus, das nach längerem Reiben mit einem Glasstab kristallin wurde. Schmp. 138—139° (aus Essigester), 140—141,5° (aus Methanol).

Pikrolonat. 0,2 g 3-Lupinin wurden in 1 ccm Äthanol gelöst und mit überschüssiger, alkoholischer Pikrolonsäure versetzt. Nach mehrtägigem Stehen kristallisierten lange Nadeln vom Schmp. 223—224° (Zers.) aus.

Jodmethylat. 0,2 g 3-Lupinin wurden in 1 ccm Methanol gelöst und mit 0,2 ccm Jodmethyl auf 50° erwärmt. Nach dem Versetzen mit einigen Tropfen Äther und Reiben mit einem Glasstab kristallisierten lange, spitz zulaufende Nadeln. Schmp. 254—256° (Zers.) (aus Methanol).

Phenylurethan. 0,2 g 3-Lupinin wurden in 1 ccm trockenem Benzol gelöst und mit 0,2 ccm Phenylcyanat versetzt. Das Gemisch erwärmte sich. Nach einigem Stehen schieden sich Kristalle ab. Schmp. 93—95° (aus Äther).

p-Nitrobenzoat. 0,2 g 3-Lupinin wurden in 1 ccm abs. Äther gelöst und mit 0,2 g p-Nitrobenzoylchlorid in 1 ccm Äther vermischt. Nach einigem Stehen wurde mit 2 ccm Wasser versetzt, dreimal mit je 2 ccm ausgeäthert und filtriert. Unter Eiskühlung wurde das Filtrat bis zur Sättigung mit fester Pottasche versetzt und mit je 2 ccm Äther dreimal ausgeschüttelt. Die nach dem Abdampfen verbleibenden Kristalle schmelzen bei 95—96° (aus Methanol).

Das „epimere" 3-Lupinin

Die n-Pentan und Essigester-Mutterlaugen, aus denen das Lupinin gewonnen worden war, wurden i. V. eingedampft, der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Bei 0,001 Torr (Bad 82—88°) destillierte ein farbloses Öl. Sdp. 68—71°. Das Destillat wurde mit der gleichen Menge n-Pentan vermischt und mit einigen 3-Lupinin-Kristallen geimpft. Nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank wurde von den ausgeschiedenen Kristallen abfiltriert und nach erneutem Animpfen des Filtrates bei Tiefkühlung mit Trockeneis-Methanol eine weitere Kristallfraktion gewonnen.

Die ölige Mutterlauge wurde i. V. eingedampft; vom Rückstand, 9 g, gingen bei 0,001 Torr (Bad 50°) innerhalb von 15 Stunden 7,3 g grünlich schimmerndes Öl über. In dem Kühler bildeten sich Kristalle, meist mit ziemlich viel Öl verunreinigt. Fast schmelzpunktsreine 3-Lupininkristalle hafteten an der mit Trockeneis-Methanol beschickten Kühlfalle.

(Gesamtmenge der Kristalle mit anhaftendem Öl 1,0 g).

Das Destillat wurde an einer mit Drahtkörpern gefüllten, 20 cm langen, elektrisch geheizten Kolonne fraktioniert. Bei 5 Torr gingen die eingesetzten 7 g innerhalb von 9 Stunden über, bei einem Rückflußverhältnis von 20:1. Bei einer Ölbadtemp. von 140°, Manteltemp. der geheizten Kolonne 110°, destillierten 6 g

im Intervall von 125—127°. Der positive Ausfall der Reaktionen auf sekundäre Amine nach Feigl und Duke (l. c.) zeigte, daß das vermeintliche ölige Epimere aus 3-Lupinin, verunreinigt mit 4-(2-Piperidyl)-2-oxymethylbutanol-1 und 3-Lupinin-essigester bestand.

$C_{10}H_{19}ON$ (169,27) 3-Lupinin	Ber.	C 70,97	H 11,32	N 8,28	O 9,45
	Gef.	» 69,65	» 11,23	» 8,05	» 10,93

Trennung über die Benzoate. 6 g Öl wurden mit Benzoylchlorid vermischt. Die heftige Reaktion wurde durch 15-min. Erwärmen beendet. Nach dem Erkalten wurde mit 10 ccm Wasser versetzt, filtriert und dreimal mit je 5 ccm ausgeäthert. Sodann wurde die wäßrige Lösung mit fester Pottasche gesättigt und fünfmal mit je 5 ccm ausgeäthert. Der Rückstand vom Ätherauszug ergab:

1. Vorlauf 0,2 g Sdp. 50°/0,001; farbloses Öl, das keine positive Reaktion auf sek. Amine gab. 2. 2,2 g Sdp. 81—83°/0,001; farbloses zähflüssiges, nicht kristallisierendes Öl: 3-Lupinin-benzoat:

$C_{17}H_{23}O_2N$ (273,36)	Ber.	C 74,65	H 8,50
	Gef.	» 74,15	» 8,37

Pikrat Schmp. 169—171° aus Methanol.

Racemspaltung des 3-Lupinins

3,4 g 3-Lupinin, aus n-Pentan, aus Essigester und dann nochmals aus n-Pentan umkristallisiert (Schmp. 58°) und 3 g d-Weinsäure (p. A. Merck) wurden in 10 ccm Äthanol gelöst. Nach dem Stehen im Eisschrank über Nacht hatten sich 6,4 g derbe, harte Kristalle gebildet. Schmp. 158—161°.

Nach 6-malig. Umkristallisieren aus Methanol wurden 1,15 g d-Tartrat erhalten. Schmp. 185—187°. $[\alpha]_D^{20} = -6{,}1° \pm 0{,}5$ (Wasser, c = 10).

In einem 2. Ansatz wurden aus 6,8 g 3-Lupinin und 6 g d-Weinsäure nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol 4,3 g d-Tartrat gewonnen.

l-3-Lupinin. 4,3 g l-3-Lupinin-d-tartrat wurden in 25 ccm Wasser gelöst, mit 20 ccm 40-proc. Natronlauge versetzt und fünfmal mit je 20 ccm ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers kristallisierte der Rückstand spontan. Nach dem Umkristallisieren aus Pentan entstanden farblose, spitze Pyramiden. Schmp. 72° (aus Methanol).

Spez. Drehung. 1,500 g in 15 ccm Methanol, l = 2 dm.
$\alpha_D^{20} = -3{,}92°$ $[\alpha]_D^{20} = -19{,}6° \pm 0{,}5°$, $-19{,}1°$ (Äthanol).

d-3-Lupinin. Die Mutterlaugen wurden zur Trockene eingedampft. Die Tartrate, 9,2 g, wurden wie oben mit 40-proc. Lauge zerlegt. Die zurückgewonnene Base, 3,4 g, und 3 g l-Weinsäure wurden in 30 ccm Methanol gelöst. Nach dem Stehen über Nacht hatten sich 4,3 g l-Tartrat gebildet, die mehrmals aus Methanol umkristallisiert wurden. 3,5 g l-Tartrat der d-Base. Schmp. 185—186°.
$[\alpha]_D^{19} = +6{,}0°$ (Wasser, c = 10), l = 2 dm.

d-3-Lupinin. 3,5 g l-Tartrat wurden wie oben das d-Tartrat in die freie Base (1,7 g) übergeführt. Sie wurde in 30 ccm Methanol gelöst, mit einer Spatelspitze von 5-mal ausgekochtem Carboraffin 3 Min. gekocht. Nach dem Abdunsten des Methanols im Vakuumexsikkator hinterblieben 1,6 g große, farblose Kristalle oder spitze Pyramiden, Schmp. 71—72,5° (aus Pentan).

Spez. Dreh. 1,501 g in 15 ccm Methanol, l = 2 dm. Temp. 20°.
$\alpha_D^{20} = +3{,}90°$ $[\alpha]_D^{20} = +19{,}5° \pm 0{,}5°$.

Synthesen in der Carotinoid-Reihe XXIV[1])

Versuche zur Darstellung des 3,4-3′,4′-Bisdehydro-β-carotins

Von *Hans Herloff Inhoffen* und *Wolfgang Arend*

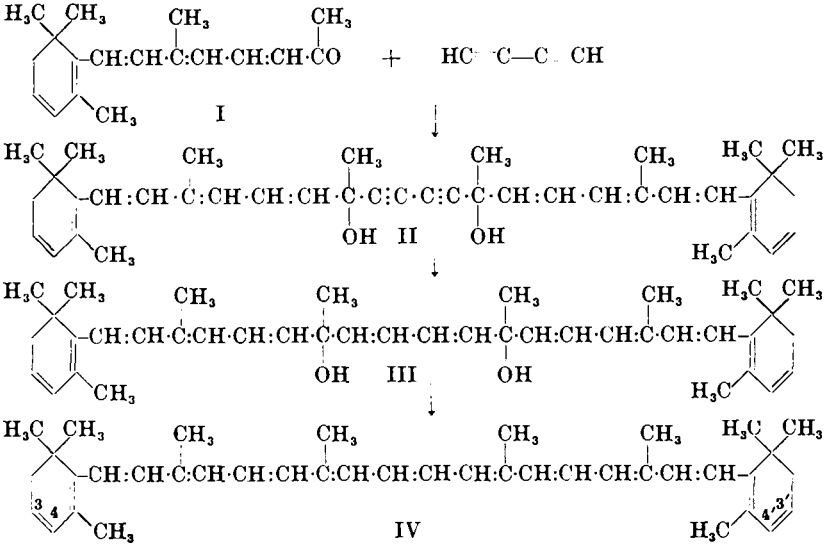
(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 2. Oktober 1952)

Nach der Synthese des β-Carotins, des Provitamins A_1, schien es von Interesse, in Analogie zum Vitamin A_2[2]) ein 3,4-3′,4′-Bisdehydro-β-carotin (IV) aufzubauen, um dessen physiologische Wirksamkeit zu prüfen und gegebenenfalls ein künstliches Provitamin A_2 in der Hand zu haben.

Der Weg hierzu war durch unsere vierte Carotin-Synthese[3]) vorgezeichnet. 3,4-Dehydro-β-C_{18}-keton (I) mußte mit Diacetylen zu einem Bisdehydro-β-C_{40}-diindiol (II) kondensiert werden, worauf nach partieller Hydrierung der beiden Acetylenbindungen zum Dien (III)



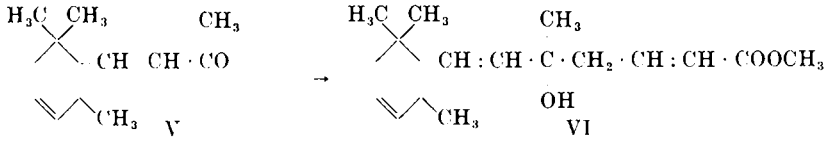
[1]) XXIII. Mittlg. Liebigs Ann. Chem. **575**, 105 (1952).

[2]) Edisbury, Morton und Simpkins, Nature **140**, 234 (1937); Gillam, Heilbron, Jones und Lederer, Biochem. J. **32**, 405 (1938); Shantz, Science **108**, 417 (1948); Shantz und Brinkmann, J. biol. Chem. **183**, 467 (1950); Gray, J. biol. Chem. **131**, 317 (1939); Gray und Cawley, ibid. **134**, 397 (1940); Morton, Salah und Stubbs, Nature **159**, 744 (1947); K. E. Farrar, J. C. Hamlet, H. B. Henbest und E. R. H. Jones, Chem. and Ind. **1951**, 49.

[3]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, H. J. Aldag, S. Bork und G. Leibner, Liebigs Ann. Chem. **573**, 1 (1951).

die beiden OH-Gruppen nach dem Verfahren von R. Kuhn und K. Wallenfels[4]) mit P_2J_4 herauszunehmen waren (IV).

Aus diesem Anlaß wurde die Darstellung des 3,4-Dehydro-β-C_{18}-ketons (I) notwendig, das bisher noch nicht bekannt geworden war*). Zunächst sollte in Analogie zur Darstellung der β-C_{17}-Säure aus β-Jonon[5]) angestrebt werden, die 3,4-Dehydro-β-C_{17}-säure (IX) durch Umsetzung des 3,4-Dehydro-β-jonons (V) mit γ-Bromcrotonsäuremethylester herzustellen.



Über den Umsatz von β-Jonon mit Bromsuccinimid zwecks Darstellung der 3,4-Dehydro-Verbindung ist schon in früheren Arbeiten von H. B. Henbest[6]), von P. Karrer und P. Ochsner[7]) und von G. Büchi, K. Seitz und O. Jeger[8]) berichtet worden. Jedoch gelang es erst H. B. Henbest[9]) in neuester Zeit, reines 3,4-Dehydro-β-jonon (V) durch Bromierung von β-Jonon mit 1,2 Mol Bromsuccinimid und Bromwasserstoffabspaltung mittels Diäthylanilin darzustellen.

In Abänderung der Vorschrift von H. B. Henbest[9]) haben wir an die Basenbehandlung noch eine Zinkstaubentbromung angeschlossen, wodurch sich Zersetzungserscheinungen bei der Destillation des Rohketons vermeiden ließen. Weiterhin konnte die Zeitdauer der Spaltung des Semicarbazons nach der von P. Karrer und C. H. Eugster[10]) angegebenen Methode durch Zusatz von Glyoxal auf 12 Stunden herabgesetzt werden, wobei die Spaltung praktisch quantitativ erfolgte, während H. B. Henbest[9]) nach 5 Tagen noch 10—15% unverändertes Semicarbazon zurückerhielt. Die Ausbeute an Dehydro-β-jonon betrug 40%.

[4]) B. **71**, 1889 (1938).

*) Soeben gelangte eine Arbeit von K. R. Farrar, J. C. Hamlet, H. B. Henbest und E. R. H. Jones [Chem. Soc. **1952**, 2657] in unsere Hände, in der die Darstellung des 3,4-Dehydro-β-C_{18}-ketons beschrieben wird. Unsere diesbezüglichen Ergebnisse decken sich im wesentlichen mit den in dieser Arbeit angegebenen.

[5]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und K. Bartram, Liebigs Ann. Chem. **561**, 13 (1948); J. Arens und D. van Dorp Rec. **65**, 338 (1946); P. Karrer und E. Schick, Helv. **29**, 704 (1946); I. Heilbron und O'Sullivan, Chem. Soc. **1946**, 866.

[6]) Nature **161**, 481 (1948).

[7]) Helv. **31**, 2093 (1948).

[8]) Helv. **32**, 39 (1949).

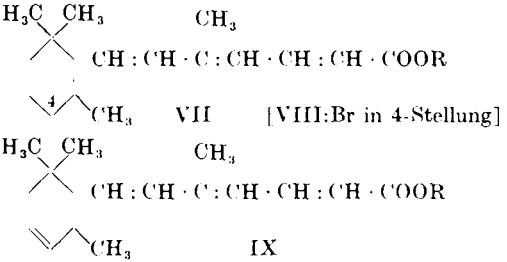
[9]) Chem. Soc. **1951**, 1074.

[10]) Helv. **34**, 1400 (1951).

Das so gewonnene 3,4-Dehydro-β-jonon (V) ließ sich mittels aktiviertem Zink und γ-Brom-crotonsäuremethylester zum gesuchten 3,4-Dehydro-β-C_{17}-säure-oxyester (VI), λ_{max} = 290 mμ) umsetzen. Jedoch gelang es in diesem Falle nicht, aus der Oxy-Verbindung (VI) durch Wasserabspaltung den gewünschten 3,4-Dehydro-β-C_{17}-säure-methylester (IX) zu erhalten. Alle Versuche führten zu Produkten, die eine unterbrochene Konjugation aufwiesen. Im UV-Absorptionsspektrum zeigte sich ein Maximum bei 335 mμ, was darauf hindeutete, daß die Wasserabspaltung wahrscheinlich zur Methylseitenkette erfolgt war.

Daher wurde versucht, die erstrebte Doppelbindung im β-Jononring auf der Stufe des C_{17}-Säuremethylesters einzuführen, was auf zwei Wegen gelang.

β-C_{17}-Säuremethylester (VII) wurde in siedendem Tetrachlorkohlenstoff mit 1,4 Mol Bromsuccinimid in stark exotherm verlaufender Reaktion bromiert, wobei die große Empfindlichkeit des Reaktionsproduktes es notwendig machte, unter Luftausschluß und möglichst rasch zu arbeiten. Die HBr-Abspaltung geschah wiederum durch Erhitzen mit Diäthylanilin, und eine nachfolgende Behandlung mit Zinkstaub gewährleistete auch hier eine vollständige Entbromung. Nach der Verseifung ließ sich die kristalline 3,4-Dehydro-β-C_{17}-säure (IX, R = H) in derben gelben Prismen vom Schmp. 159—157° gewinnen; ihr Absorptionsspektrum ist in Fig. 1 wiedergegeben und zeigt in Methanol Maxima bei 232 und 351 mμ (ε = 13900 und 28500).

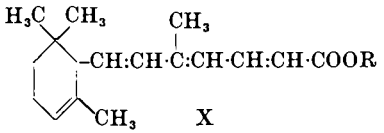


Die 3,4-Dehydro-β-C_{17}-säure ließ sich ferner auch aus dem α-C_{17}-Säuremethylester (X) von P. Karrer, E. Jucker und E. Schick[11]) gewinnen, und zwar nach dem Verfahren von W. Treibs und H. Bast[12]), das von P. Karrer und C. H. Eugster[10]) zur Darstellung des 3,4-Dehydro-β-jonons aus α-Jonon angewandt worden war. Allerdings war hier die Ausbeute nur sehr gering.

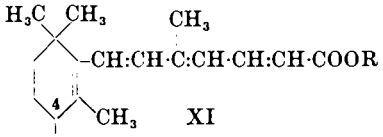
Durch Erhitzen des α-C_{17}-Säuremethylesters (X) mit Queck-silberacetat entstand der 4-Acetoxy-β-C_{17}-säuremethylester (XI),

[11]) Helv. **29**, 704 (1946).
[12]) Liebigs Ann. Chem. **561**, 165 (1949).

der sich durch partielle Verseifung in den 4-Oxy-β-C_{17}-säuremethylester (XII) überführen ließ. Letzterer konnte mittels p-Toluolsulfosäure zum 3,4-Dehydro-β-C_{17}-säuremethylester (IX) dehydratisiert werden. Die nach Verseifung erhaltene 3,4-Dehydro-β-C_{17}-säure (IX, R = H) zeigte nach Umkristallisieren aus Aceton ebenfalls den Schmp. 157—159° und gab mit der auf dem ersten Wege dargestellten Säure keine Depression. Auch die quantitativen Absorptionsspektren der auf beiden Wegen bereiteten Präparate waren identisch.



X

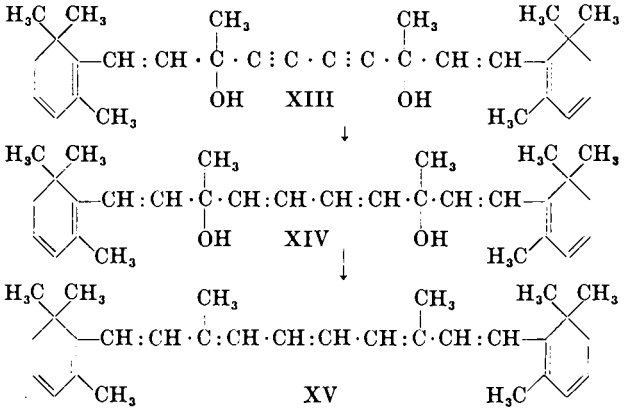


XI [XII:OH]

Durch Umsatz der 3,4-Dehydro-β-C_{17}-säure mit Lithiummethyl nach der von uns ausgearbeiteten Spezialvorschrift[13]) gelangten wir in guter Ausbeute zum gewünschten 3,4-Dehydro-β-C_{18}-keton (I), das über das Semicarbazon gereinigt wurde.

Das UV-Absorptionsspektrum des Ketons zeigte eine Inflexion bei 296 mμ (ε = 9800) und ein Maximum bei 378 mμ (ε = 25500), Fig. 1. Die Maxima des Semicarbazons lagen bei 301 mμ und 359 mμ (ε = 18000 und 50300).

Bevor wir nun den weiteren Aufbau zum C_{40}-Carotinoid in Angriff nahmen, haben wir erst unsere Modellsynthese zum C_{30}-Körper durchgeführt. Die in üblicher Weise vorgenommene Umsetzung von 3,4-Dehydro-β-jonon mit Diacetylen-dimagnesiumbromid lieferte das Bisdehydro-β-C_{30}-diindiol (XIII), das als Isomerengemisch



XIII

XIV

XV

[13]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und K. Bartram, Liebigs Ann. Chem. **561**, 13 (1948); H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und M. Bohlmann, Liebigs Ann. Chem. **568**, 47 (1950).

erhalten wurde. Anschließend konnte gleichfalls ohne Schwierigkeiten durch partielle Hydrierung mit dem Lindlar-Katalysator[14]) das Bisdehydro-β-C_{30}-diendiol (XIV) gewonnen werden.

Dieses Diol wurde nach der Methode von R. Kuhn und K. Wallenfels[4]) mit P_2J_4 zur Reaktion gebracht und die erhaltenen Reaktionsprodukte chromatographisch aufgetrennt, wobei eine geringe Menge eines Öles erhalten wurde, das auf Grund des Spektrums den gesuchten Bisdehydro-β-C_{30}-Kohlenwasserstoff (XV) enthalten dürfte. Trotz mannigfacher Variationen der Reaktionsbedingungen gelang es jedoch nicht, den Kohlenwasserstoff in einer für eine Reindarstellung ausreichenden Menge zu erhalten.

Wenn auch dieser Mißerfolg schon nicht ermutigend war, so haben wir doch die analoge Umsetzung des 3,4-Dehydro-β-C_{18}-ketons (I) mit Diacetylen untersucht und hierbei zunächst das Bisdehydro-β-C_{40}-diindiol (II) erhalten, das nach partieller Hydrierung das entsprechende Dien (III) lieferte. Aber auch hier führten die Versuche zur Darstellung des Bisdehydro-β-carotins (IV) nach der Methode von R. Kuhn und K. Wallenfels mit P_2J_4 zu keinem befriedigenden Ergebnis. Die chromatographische Auftrennung der erhaltenen Reaktionsprodukte ergab lediglich orange bis rot gefärbte Kohlenwasserstoffe, deren Absorptionsspektren zeigten, daß die gewünschte Verbindung auf diesem Wege nicht erhalten wurde.

Offenbar sind die Vertreter der Bisdehydro-Reihe wesentlich empfindlicher als die der normalen Reihe. Zu dem gleichen Ergebnis waren auch P. Karrer und C. H. Eugster[10]) gelangt, als sie das Bisdehydro-β-carotin auf einem gänzlich anderen Wege darstellen wollten.

Beschreibung der Versuche[15])

3,4-Dehydro-β-jonon (V)

Eine Lösung von 50 g β-Jonon in 125 ccm CCl_4 wurde in einem Kolben mit Rückflußkühler bis zum beginnenden Sieden erwärmt. 62,5 g (1,35 Mol) fein gepulvertes Bromsuccinimid (aus Wasser umkristallisiert und über Phosphorpentoxyd i. V. bei 40° getrocknet) wurden in 5 gleichen Teilen hinzugegeben; jede Zugabe wurde gemacht, wenn die exotherme Reaktion nachgelassen hatte. Nach Beendigung der Reaktion wurde die schwach braune Lösung plötzlich dunkelbraun. Die Mischung wurde sofort mit Eiswasser abgekühlt und 50 ccm Petroläther hinzugefügt, um die Ausscheidung von Succinimid zu vervollständigen. Dieses wurde abfiltriert und das Filtrat direkt zu 90 ccm Diäthylanilin gegeben. Wegen der Unbeständigkeit der Bromverbindungen wurden diese letzten Operationen möglichst schnell durchgeführt. Die tiefbraune Lösung wurde i. V. erwärmt, um den Petroläther und den größten Teil des Tetrachlorkohlenstoffs zu entfernen und danach die restliche Lösung auf einem Wasserbade 45 Min. erhitzt; hierbei kristallisierte Diäthyl-anilin-hydrobromid aus. Nach Zugabe von 25 ccm Pyridin wurde die Mischung weitere 30 Min. erhitzt. Das Produkt wurde nunmehr

[14]) Hoffmann-La Roche, A.G., Basel, Österr. Patent Nr. 168606.

[15]) Die meisten Versuche wurden unter reinstem Stickstoff ausgeführt. Die Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, in Methanol gemessen.

durch Zugabe von Petroläther isoliert und die Lösung mit genügend verd. Salzsäure gewaschen, um die organischen Basen auszuziehen. Nach Waschen mit Wasser wurde die Petrolätherlösung weitgehend eingeengt, 100 ccm Alkohol zugesetzt und unter Rühren und Erhitzen am Rückfluß während 3 Stunden portionsweise Zinkstaub eingetragen. Dann wurde filtriert, mit verd. Essigsäure, Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die Petrolätherlösung abdestilliert. Bei der anschließenden Hochvakuumdestillation gingen bei 62—75°/0,05 Torr 27 g Rohprodukt über; Bromwasserstoffentwicklung trat nicht auf.

Die 22 g Rohprodukt wurden zur Reinigung mit einer Lösung von Semicarbazid-acetat (aus 15 g Semicarbazid-hydrochlorid und 15 g Natriumacetat) in 80 ccm Methanol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 20 ccm Wasser kristallisierte das Dehydro-β-jonon-semicarbazon beim Erkalten aus. Dieses wurde aus 80-proc. Methanol umkristallisiert. In weißen Nadeln fielen 25 g Semicarbazon aus, Schmp. 140 bis 142°. Die weißen Kristalle färbten sich am Licht rasch gelb.

λ_{max} = 259, 325 mμ (ε = 12100, 18700),
λ_{min} = 228, 272 mμ (ε = 5700, 8400).

Spaltung des Semicarbazons

A. 3 g Semicarbazon wurden in 120 ccm Methanol gelöst und 200 ccm Petroläther, 60 ccm 2n-H_2SO_4 und 1 g Glyoxal, das in 20 ccm Wasser gelöst worden war, hinzugefügt. Nach Schütteln in einer braunen Flasche über Nacht war Glyoxal-disemicarbazon als sandiger Niederschlag ausgefallen. Aus der filtrierten Lösung wurden nach dem Auswaschen der Petrolätherlösung mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Abdestillieren des Petroläthers und Kugelrohrdestillation bei 1 Torr und 110—120° Luftbadtemp. 2,2 g Dehydro-β-jonon erhalten.

B. 3 g Semicarbazon wurden mit 100 ccm Petroläther, 50 ccm 2n-H_2SO_4 und 50 ccm Eisessig 3 Tage geschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung und Vakuumdestillation wurden hier ebenfalls 2,2 g Dehydro-β-jonon erhalten.

λ_{max} = 224, 345 mμ (ε = 5400, 12200),
λ_{min} = 264 mμ (ε = 2000).

Das Dehydro-β-jonon-phenylsemicarbazon, das aus 200 mg Dehydro-β-jonon entsprechend dem Dehydro-β-jonon-semicarbazon bereitet worden war, hatte nach dem Umkristallisieren aus Methanol einen Schmp. von 148—150° und folgende Daten der Lichtabsorption:

λ_{max} = 238, 273, 321 mμ (ε = 16500, 15800, 16500),
λ_{min} = 251, 300 mμ (ε = 12500, 15400).

Umsatz von 3,4-Dehydro-β-jonon (V) mit γ-Brom-crotonsäuremethylester

4 g 3,4-Dehydro-β-jonon wurden in 12 ccm thiophenfreiem Benzol gelöst und mit 3 g entfettetem und angeätztem Zinkgries versetzt. Aus dieser Mischung wurde zur Entfernung von Feuchtigkeit 1 ccm Benzol abdestilliert. Nach Zugabe eines Jodkristalls wurde ein Teil einer Lösung von 6 g γ-Brom-crotonsäuremethylester in 18 ccm Benzol hinzugetropft. Unter Rühren wurde zum Sieden erhitzt. Der Reaktionsbeginn war an dem lebhaften Aufsieden der Lösung zu erkennen, und das Reaktionsgemisch nahm eine grüne bis rote Färbung an. Nach Entfernen des Heizbades wurde die γ-Brom-crotonsäure-esterlösung so schnell zugetropft, daß das Reaktionsgemisch von selbst am Sieden blieb. Es wurde noch weitere 15 Min. zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen mit 10-proc. Essigsäure unter kräftigem Schütteln im Scheidetrichter zersetzt. Die Benzollösung wurde neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V.

eingedampft. Nicht umgesetztes Dehydro-β-jonon wurde im Ölpumpenvakuum herausdestilliert, der Rest im Hochvakuum bei 0,005 Torr im Kugelrohr bei 120—150° Luftbadtemperatur destilliert. Es wurden 3,5 g Oxy-ester (VI) in Form eines gelben, zähen Öles erhalten.

λ_{max} 290 mμ.

126 mg Sbst. 7,48 ccm CH_4 (korr), gef. 0,77 akt. H.

Zur Wasserabspaltung wurden daher 3,5 g Oxy-ester (VI) mit 3,5 g wasserfreier Oxalsäure 2 Stunden i. V. auf 110° (Bad) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Petroläther extrahiert und nach Abdestillieren des Petroläthers i. V. 3,1 g dehydratisiertes Produkt erhalten, das ein Absorptionsmax. bei 335 mμ zeigte.

Bei der Bestimmung des aktiven H wurde nunmehr keine Methanentwicklung mehr beobachtet.

3,018 mg Sbst. 1,330 mg AgJ OCH_3 gef. 5,82, ber. 11,4[16]).

Zur Verseifung wurde das Produkt mit 20 ccm 10-proc. methanolischer KOH 2 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Erkalten wurde in 200 ccm Wasser gegossen und zweimal ausgeäthert. Die wäßrige Schicht wurde nunmehr mit verd. Schwefelsäure kongosauer gemacht und mehrmals ausgeäthert. Aus der mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Lösung konnten beim Eindampfen keine Kristalle isoliert werden. Kristallisationsversuche unter Zusatz von Petroläther schlugen ebenfalls fehl. Das ölige Produkt wies im Absorptionsspektrum bei etwa 350 mμ kein Maximum auf.

3,4-Dehydro-β-C_{17}-*säure* (IX, R = H)

47 g β-C_{17}-Säuremethylester (VII) wurden in 120 ccm CCl_4 zum Sieden erhitzt und das Heizbad entfernt. In die heiße Lösung wurden 42,7 g (entspr. 1,4 Mol) frisch umkristallisiertes und fein gepulvertes Bromsuccinimid in 4 Anteilen eingetragen; der Kolbeninhalt wurde dabei geschüttelt. Die Reaktion lief ohne weitere Wärmezufuhr von selbst ab und dauerte etwa 5 Min. Sofort nach Abklingen der Reaktion wurde mit Eiswasser abgekühlt und zu der rotbraunen Lösung, aus der sich Succinimid abschied, 50 ccm Petroläther hinzugegeben. Es wurde filtriert und das Filtrat direkt zu 100 ccm Diäthylanilin gegeben. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum wurde zur Bromwasserstoffabspaltung 45 Min. auf einem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mehrmals mit Petroläther extrahiert und mit verd. Säure, Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Zu der Petrolätherlösung wurden dann 50 ccm Alkohol hinzugefügt und unter Rühren zum Sieden erhitzt. Durch Eintragen von Zinkstaub in mehreren kleinen Anteilen wurde restliches Brom entfernt. Nach 4 Stunden Kochen wurde das Gemisch abgekühlt, filtriert, mit verd. Essigsäure, Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Der Petroläther wurde abdestilliert und das Produkt im Kugelrohr bei 0,0001 Torr und 100—130° Luftbadtemperatur destilliert. Es wurden 21 g Rohester erhalten. Dieser wurde mit 90 ccm 10-proc. methanolischer KOH durch 2-stünd. Kochen verseift. Nach dem Erkalten wurde in 500 ccm Wasser gegeben und 2-mal mit Äther ausgezogen. Nach Ansäuern der wäßrigen Schicht mit verd. Schwefelsäure wurde diese 3-mal mit Äther ausgezogen, diese Ätherlösungen vereinigt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Einengen der stark rot gefärbten Ätherlösung fielen gelborange Kristalle aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde Petroläther hinzugefügt. Es wurden 12,7 g noch stark verölte Kristalle erhalten, die aus Aceton 3-mal umkristallisiert wurden und 7,2 g

[16]) Der niedrige OCH_3-Wert deutet darauf hin, daß neben der H_2O-Abspaltung auch eine Methanol-Abspaltung [Lactonbildung] stattgefunden hat.

3,4-Dehydro-β-C_{17}-säure ergaben; die dunkelgelben, derben Kristalle (Prismen) schmolzen bei 157—159°.

λ_{max} 282, 351 mμ (ε = 13900, 28500).

$C_{17}H_{22}O_2$ (258,4) Ber. C 79,03 H 8,58
Gef. » 79,18 » 8,63

α-C_{17}-*Säuremethylester* (X)

141 g α-Jonon und 189 g γ-Brom-crotonsäuremethylester (1,45 Mol) in 700 ccm thiophenfreiem Benzol wurden durch Zutropfen zu 108 g jodaktiviertem Zink umgesetzt. Die Reaktion setzte unter lebhaftem Aufsieden in wenigen Sekunden ein, wobei die anfangs auftretende grüne Färbung schnell in Orange überging. Nachdem die gesamte Lösung zugetropft worden war, wurde noch 15 Min. zum Sieden erhitzt. Es wurde abgekühlt und mit 10-proc. Essigsäure zersetzt, die Benzollösung neutral gewaschen und i. V. eingedampft.

Zur Wasserabspaltung wurde das erhaltene Produkt mit 100 g wasserfreier Oxalsäure 2 Stunden i. V. auf 105—110° erhitzt. Anschließend wurde mit Petroläther ausgezogen und der Petroläther i. V. abgedampft. Bei der Hochvakuumdestillation gingen nach einem Vorlauf von 22 g, der in der Hauptsache aus nicht umgesetztem α-Jonon bestand, bei 152—153°/0,1 Torr 51,3 g Ester als hellgelbes Öl über.

λ_{max} 313 mμ.

4-Acetoxy-β-C_{17}-*säuremethylester* (XI)

Eine Mischung von 41,3 g α-C_{17}-Säuremethylester (X), 49 g fein zerriebenem Quecksilberacetat (1 Mol) und 6 ccm Eisessig wurde in einem Rundkolben im Ölbad rasch auf 130° erhitzt. Innerhalb von 60 Min. wurde die Temperatur auf 155° gesteigert und 30 weitere Min. bei 155—160° belassen. Das Reaktionsgemisch färbte sich braunschwarz unter Abscheidung von Quecksilbertröpfchen. Nach dem Abkühlen des Gemisches wurde mit 30 ccm 50-proc. Essigsäure versetzt und mit Petroläther extrahiert. Die Petrolätherauszüge wurden mit 50-proc. sowie mit 30-proc. Essigsäure und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Bei der nachfolgenden Chromatographie des Rohproduktes an Aluminiumoxyd (Akt. I—II) in Petroläther bildete sich unter einer starken Harzzone eine braungelbe Zone aus, die den Acetoxy-β-C_{17}-säureester enthielt, während die durchlaufende gelbe Zone 15 g unveränderten α-C_{17}-Säuremethylester enthielt. Aus der braungelben Zone wurden mittels Äther 1,3 g schwach rötlich gefärbtes, zähes Öl isoliert.

λ_{max} = 324 mμ.

3,4-Dehydro-β-C_{17}-*säure* (IX, R = H)

1,3 g roher Acetoxy-β-C_{17}-säuremethylester wurden mit 10 ccm 10-proc. methanolischer KOH 2 Stunden bei Zimmertemp. partiell verseift. Nach Zugabe von 100 ccm Wasser wurde ausgeäthert, neutral gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft.

Der Rückstand wurde in 5 ccm Toluol zum Sieden erhitzt und in die siedende Lösung 30 mg p-Toluolsulfosäure eingetragen. Es erfolgte lebhaftes Aufsieden und Abscheidung von Wassertröpfchen im Steigrohr. Nach 3 Min. Erhitzen wurden weitere 10 mg p-Toluolsulfosäure eingetragen und noch 2 Min. erhitzt. Eine Reaktion wurde nicht mehr beobachtet. Das Gemisch wurde abgekühlt und nach Zusatz von Petroläther ausgewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde 2 Stunden mit 10 ccm 10-proc. methanolischer KOH gekocht, anschließend in Wasser gegeben und 2-mal mit Äther ausgezogen. Nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde 3-mal mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherlösungen mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Nach Zugabe von Petroläther fielen 210 mg gelber Kristalle aus, die nach Umkristallisieren aus Aceton 180 mg 3,4-Dehydro-β-C_{17}-säure ergaben, Schmp. 157—159°.

Der Mischschmelzpunkt mit der vorstehend beschriebenen Säure zeigte keine Depression.

Die Absorptionsspektren der auf den beiden verschiedenen Wegen dargestellten Säuren waren identisch, Fig. 1.

3,4-Dehydro-β-C_{18}-keton (I)

Zu 3 g Dehydro-β-C_{17}-säure (IX, R = H) in 200 ccm abs. Äther wurde unter kräftigem Schütteln eine ätherische Lösung von Methyl-lithium (200 mg Lithium enthaltend) gegeben. Unter lebhafter Gasentwicklung entstand ein orangefarbener Niederschlag, der sich bei weiterer Zugabe der Methyllithiumlösung wieder löste. Nach 15 Min. wurde mit Wasser zersetzt, die Ätherlösung neutral gewaschen und die getrocknete Lösung i. V. eingedampft; 2,9 g Rohketon.

Zur Reinigung und gleichzeitigen Charakterisierung wurden diese in das Semicarbazon übergeführt.

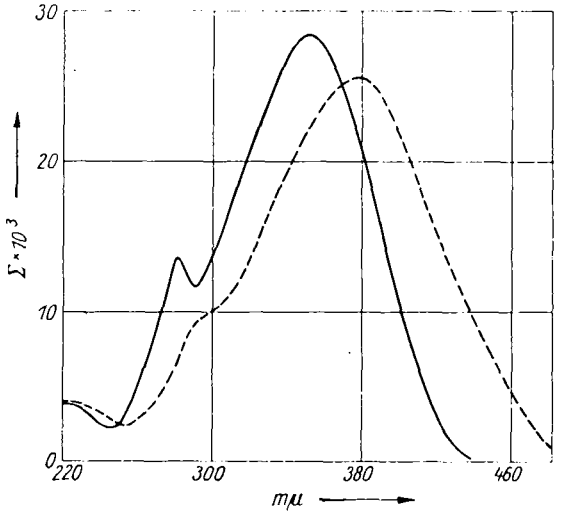
Die aus 2,5 g Semicarbazid-HCl mit 3 g wasserfreiem Natriumacetat bereitete alkohol. Lösung wurde mit dem Keton 30 Min. auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Die anfangs gelborange Lösung färbte sich hierbei orangerot. Nach dem Abkühlen kristallisierte das Semicarbazon in gelben Kristallen aus. Diese wurden aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 188—190°. Ausbeute 3,1 g.

λ_{max} 301, 359 mμ (ε = 18000, 50300)

$C_{19}H_{27}ON_3$ (313,4)	Ber.	C 72,80	H 8,68	N 13,41
	Gef.	» 72,60	» 8,71	» 13,09

2,7 g des Semicarbazons wurden in einer braunen Flasche in 100 ccm Methanol gelöst und mit 200 ccm Petroläther, 1 g Glyoxal in 20 ccm Wasser und 50 ccm 2n-H_2SO_4 versetzt. Bei Zugabe der Schwefelsäure färbte sich die Lösung rot. Nach Schütteln über Nacht wurde filtriert, nach Zugabe von Wasser die Petrolätherlösung abgetrennt, die wäßrige Schicht nochmals mit Petroläther ausgezogen, die Petrolätherlösungen vereinigt, neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. V. wurde im Kugelrohr bei 10 Torr und bis 120° Luftbadtemp. destilliert. Es wurden 2,1 g rötlich gefärbtes öliges Keton erhalten.

Im Absorptionsspektrum trat ein Maximum bei 387 mμ (ε = 25500) und eine Inflexion bei 296 mμ (ε = 9800) auf, Fig. 1.



——— 3,4-Dehydro-β-C_{17}-säure Fig. 1 ..... 3,4-Dehydro-β-C_{18}-keton

Bis-dehydro-β-C_{30}-*diindiol* (XIII)

Eine Lösung von 34 g Dehydro-β-jonon (V) in 100 ccm abs. Äther wurde bei schwacher Kühlung unter Rühren zu Diacetylen-dimagnesiumbromid zugetropft, das aus 4,4 g Diacetylen[17]) in 100 ccm abs. Äther dargestellt worden war. Nach 1-stündigem Rühren blieb der Kolben unter Stickstoff über Nacht bei Zimmertemp. stehen. Am anderen Morgen wurde das Reaktionsgemisch mit Ammonchloridlösung unter Zusatz von etwas verd. Schwefelsäure zersetzt, der Äther abgetrennt und das Wasser nochmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das hochviskose rotbraune Öl wurde in 100 ccm Petroläther gelöst und durch eine kurze Säule desaktivierten Aluminiumoxyds filtriert. Zur weiteren Reinigung wurde es 6-mal mit je 50 ccm 85-proc. Methanol ausgezogen; nach dem Ausschütteln wiederholte man die gleiche Behandlung mit 90-proc. Methanol. Beide Hypophasen wurden getrennt aufgearbeitet, indem sie zunächst noch einmal mit Petroläther ausgeschüttelt, dann in 500 ccm Wasser gegeben und hiernach wiederholt ausgeäthert wurden. Die Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Aus der ersten Hypophase resultierten 22,7 g gelbes Öl, während die aus der zweiten Hypophase anfallenden 10,9 g Öl orange gefärbt waren.

Durch Lösen des Öles in Petroläther (70—80°) konnten aus der 85-proc. Hypophase nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank 4,6 g kristallisiertes Diindiol (XIII) isoliert werden, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus hochsiedendem Petroläther weiße feine Kristalle ergab.

Zur Analyse wurden die Kristalle im Hochvakuum bei 60—70° getrocknet.

$C_{30}H_{38}O_2$ (430,6)	Ber.	C 83,67	H 8,89
	Gef.	» 83,08	» 8,74

Der Schmp. lag bei 112—116°. Es handelte sich um ein Isomerengemisch; unter dem Mikroskop waren zwei verschiedene Kristallformen zu erkennen.

λ_{max} = 288 mμ (ε = 18000).

Bisdehydro-β-C_{30}-*diendiol* (XIV)

Eine Lösung von 4 g des kristallinen Diindiols (XIII) in 100 ccm Benzol blieb mit 2 g Platinkohle unter häufigem Umschütteln 1 Tag stehen. Nach Filtration wurde das Filtrat mit 0,8 g Palladium-Blei-Katalysator sowie 0,2 ccm Chinolin versetzt und hydriert. Innerhalb von 50 Min. wurde die erforderliche Menge Wasserstoff (415 ccm) aufgenommen, und die Hydrierung blieb praktisch stehen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Benzols i. V. blieben 3,9 g öliges Produkt zurück.

λ_{max} 240, 228 mμ (ε = 10900, 16600).

Bisdehydro-β-C_{30}-*diendiol* (XIV) *und* P_2J_4

Zu einer Lösung von 7,5 g Diendiol (XIV) in 50 ccm abs. Äther wurden bei 0° unter Rühren 5 g Phosphordijodid in mehreren Anteilen zugegeben. Nach 30 Min. wurde das Bad entfernt und die Lösung 15 Min. bei Zimmertemp. weitergerührt. Nach Zugabe von 10 g Zink und 30 Min. weiterem Stehen war die Lösung grünschwarz gefärbt. Nunmehr wurde mit n/1-NaOH, Thiosulfatlösung und Wasser gewaschen und getrocknet.

Das Absorptionsspektrum dieser Lösung wies ein Maximum bei 370 mμ auf. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Direkt unter einer braunen Harzzone trat eine rote Zone auf, darunter eine orange Zone, während gelb gefärbte Anteile, die den weitaus größten Anteil an Substanz enthielten, mit Petroläther durch-

[17]) Keyssner und Eichler, DRP. 740637.

liefen und oberhalb von 380 mμ praktisch keine Absorption aufwiesen. Die orange Zone wurde mechanisch entfernt und mit Äther eluiert; die Absorptionsmaxima lagen bei 373 und 415 mμ.

Nach Feinchromatographieren des Eluats an desaktiviertem Aluminiumoxyd in Petroläther wurden 8 Fraktionen aufgefangen, die folgende Absorptionsmaxima aufwiesen.

1	370 mμ	5	393, 413 und 439 mμ
2	390 mμ	6	392, 413 und 439 mμ
3	390 und 413 mμ	7	373, 392, 413 und 438 mμ
4	391, 413 und 439 mμ	8	373, 390, 410 und 438 mμ

Bei den Fraktionen 3—6 lag das Hauptmaximum bei 413 mμ.

Das 4. Eluat wurde eingedampft und das Absorptionsspektrum in Petroläther quantitativ gemessen.

λ_{max} 391, 413, 439 mμ (ε = 61600, 71000, 64500).

Die Fraktionen 3—6 wurden vereinigt und der Äther i. V. abgedampft. Die Menge des so erhaltenen roten Öles betrug ~100 mg. Dieses wurde in 2 ccm CS_2 aufgenommen und mit 1 ccm abs. Alkohol versetzt. Beim vorsichtigen Einengen dieser Lösung trat keine Kristallisation ein. Nach 3-stündigem Stehen im Eisschrank schied sich ein rotes Öl ab. Die Lösungsmittel wurden entfernt und das Öl aus Petroläther/Alkohol versucht zu kristallisieren. Es trat keine Kristallisation ein.

Das Produkt wurde daher nochmals in Petroläther feinchromatographiert. Die aufgefangenen Fraktionen zeigten im Absorptionsspektrum alle einen Anstieg des Maximums bei 390—393 mμ, außerdem trat bei einigen Fraktionen ein Maximum bei 370—375 mμ auf, während bei allen Fraktionen das Maximum bei 439 mμ abgebaut war.

Bisdehydro-β-C_{40}-diindiol (II)

Zu einer Grignardlösung aus 0,4 g Magnesium und 1,6 g Äthylbromid wurden unter Eiskühlung und Rühren 0,2 g Diacetylen in 5 ccm abs. Äther getropft. Man ließ die Temperatur langsam auf 20° steigen und dekantierte nach 1 Stunde das überschüssige Äthylmagnesiumbromid von dem ausgefallenen zähen Öl ab. Das Diacetylen-dimagnesiumbromid wurde noch zweimal mit abs. Äther gewaschen und mit 20 ccm abs. Äther überschichtet. Bei Eiskühlung wurde eine Lösung von 1,8 g Dehydro-β-C_{18}-keton (I) in 10 ccm Äther zugetropft. Nach 30 Min. Rühren war die Hauptmenge der Grignardverbindung in Lösung gegangen. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemp. wurde mit Ammonchloridlösung unter Zusatz von etwas verd. Schwefelsäure zersetzt, ausgeäthert, neutral gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Das zurückbleibende rote, zähe Öl wurde in 50 ccm Petroläther aufgenommen und 5-mal mit je 20 ccm 95-proc. Methanol ausgezogen, die vereinigten Methanolauszüge nochmals mit Petroläther gewaschen und nach Versetzen mit 300 ccm Wasser ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde 2-mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Es hinterblieben 1,5 g eines zähen roten Öles.

λ_{max} 342 mμ (ε = 41200).

Bisdehydro-β-C_{40}-diendiol (III)

Eine Lösung von 1,5 g Diindiol (II) in 20 ccm Methanol wurde mit 1,5 g Platinkohle 5 Stunden geschüttelt. Es wurde filtriert und das Filtrat mit 0,4 g Palladiumkohle unter Zusatz von 0,1 ccm Chinolin bis zur Aufnahme von 1,8 Mol Wasserstoff hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Es blieben 1,4 g zähes, rotgelbes Öl zurück.

λ_{max} 342 mμ (ε = 39200).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem „Fonds der Chemie" sage ich für die Förderung meinen aufrichtigen Dank. H. H. I.

Decarboxylierung von α-Ketosäuren durch Amine; Isolierung von Zwischen- und Endprodukten

Von *Hans von Euler*, *Hans Hasselquist* und *Erik Eriksson*

(Aus dem Institut für organ.-chem. Forschung
und dem Vitamin-Institut der Universität Stockholm)

(Mit 5 Figuren im Text)

(Eingegangen am 2. Oktober 1952)

A. Reaktionsverlauf der Decarboxylierung

Die enzymatische Decarboxylierung der Brenztraubensäure durch Aneurinpyrophosphat als Coenzym (Co-carboxylase) ist bezüglich ihres Verlaufes noch nicht aufgeklärt. Man hat vermutet, daß die nicht-enzymatische Decarboxylierung der Brenztraubensäure durch (aromatische und andere) „Carboxylase-Modelle", besonders durch Amino-oxindol und Derivate desselben[1]) und durch Amine nach einem analogen Mechanismus verläuft. Eine gewisse Analogie dürfte zwischen dem Coenzym und einem nicht-enzymatischen Katalysator (Amin) insofern bestehen, als beide zum Substrat in wirksame Reaktionsnähe gebracht werden, nämlich das Aneurinpyrophosphat durch Vermittlung des Enzymproteins (der Apo-carboxylase) ein aromatisches Amin aber durch seine Bindung an die Carbonylgruppe der α-Ketosäure[2]).

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit

1. den zeitlichen Verlauf und die Reaktionsbedingungen der nicht-enzymatischen Decarboxylierung festzulegen,
2. die Reaktionsprodukte kennenzulernen, welche die Brenztraubensäure bzw. die Diketogulonsäure mit den verschiedenen decarboxylierend wirksamen Aminen bilden.

Um über die Wirkungsbedingungen der decarboxylierenden Amine genauere Anhaltspunkte zu gewinnen, haben wir den Einfluß der Acidität untersucht.

Methodik. Zur Bestimmung des bei 85° aus der Reaktionsmischung entweichenden CO_2 wurde dieses bei den ersten Versuchsserien in eine Barytlösung übergeführt und das ausgefällte Bariumcarbonat gewogen. In allen anderen Versuchsreihen wurde das entwickelte CO_2-Gas über Quecksilber aufgefangen und volumetrisch bestimmt.

Besonders interessiert haben uns unter den α-Ketosäuren die beiden Wirkstoffe und Stoffwechselprodukte Brenztraubensäure

[1]) W. Langenbeck, Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehung zu den Fermenten. Berlin, Springer 1935, S. 55—57.

[2]) Bereits 1877 konstatierte C. Böttinger (Liebigs Ann. Chem. **188**, 293) einen starken Einfluß des Anilins auf die Geschwindigkeit der Brenztraubensäure-Spaltung, und C. Döbner [Liebigs Ann. Chem. **242**, 265 (1887)] fand die Bildung einer Chinolin-γ-carbonsäure.

(BTS) und Ascorbinsäure bzw. die Oxydationsprodukte Dehydroascorbinsäure und Diketogulonsäure (DKG).

1. *Brenztraubensäure*

Über den zeitlichen Verlauf der Decarboxylierung im System 0,006 mol. Brenztraubensäure + 0,003 mol. Anilin geben die Kurven der Fig. 1 Auskunft.

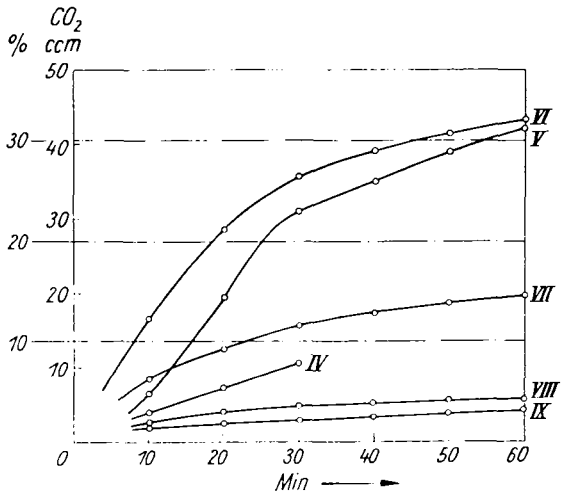


Fig. 1
In 10 ccm Reaktionslösung 0,006 Mol BTS und 0,003 Mol Anilin. Bezüglich der römischen Zahlen siehe Fig. 2.

Aus der ersten Hälfte der Kurve VI berechnet sich nach der Formel für monomolekulare Reaktionen ein annähernd konstanter Reaktionskoeffizient. Im weiteren Verlauf der Reaktion macht sich der Verbrauch von Anilin zur Bildung der Chinolincarbonsäure geltend.

Einfluß der Acidität: Fig. 2 zeigt das ausgesprochene Maximum bei $p_H = 3{,}5$.

Nur die freie COOH-Gruppe (nicht —COONa resp. —COO) wird abgespalten, deshalb ist die Reaktionsgeschwindigkeit in alkalischen Lösungen ($p_H > 7$) sehr klein. Die als Zwischenprodukt hier in Betracht kommende Schiffsche Base steht im Gleichgewicht mit freiem Anilin, daher die kleinen Geschwindigkeiten in stark sauren (Anilinhydrochlorid enthaltenden) Lösungen ($p_H > 2$).

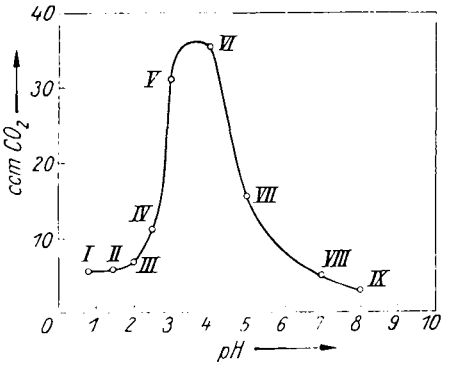
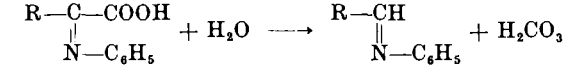


Fig. 2
ccm CO_2, abgespalten bei verschiedenem p_H nach 30 Min. Die numerierten Punkte entsprechen den 30-Min.-Werten der entspr. Kurven in Fig. 1.

Das p_H-Maximum der Reaktionsgeschwindigkeit

ist bedingt durch das Maximum der Konzentration der Molekülart (I)



Bei den in Fig. 3a und 3b dargestellten BTS-Versuchen mit p-Phenylendiamin (BTS = 0,003 mol.; p_H = 3,5) ist die Konzentration des p-Phenylendiamins variiert worden. Die in 30 Min. entwickelte CO_2-Menge steigt mit der p-Phenylendiamin-Konzentration, aber langsamer als diese.

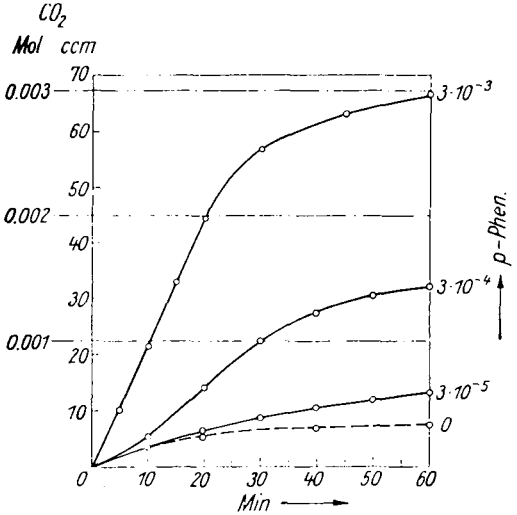


Fig. 3a
CO_2 aus 0,006 Mol BTS mit p-Phenylendiamin. T = 85°, p_H = 3,5.

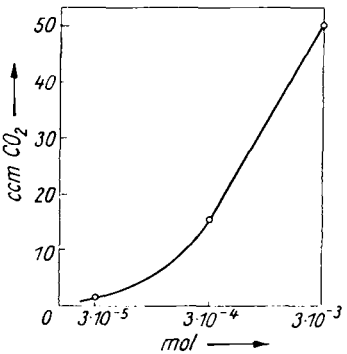


Fig. 3b
CO_2 aus 0,006 Mol BTS mit p-Phenylendiamin in 30 Min.; p_H 3,5, 85°.

Wie Fig. 3a zeigt, strebt die Reaktion Endwerten zu, die von der p-Phenylendiamin-Konzentration abhängen.

Decarboxylierung durch 3-Amino-oxindol[3]). Zu jedem Versuch wurden 8,0 ccm der frisch depolymerisierten BTS-Lösung

[3]) Die Angaben von Langenbeck, daß Amino-oxindol als besonders aktiver Katalysator der Decarboxylierung von α-Ketosäuren fungiert, stützt sich auf konz. Phenollösungen bei Temperaturen über 100°. Beispiel: 500 mg Phenylglyoxylsäure in 4,5 g Phenol gelöst; 5 . 10 $^{-6}$ Mol Amino-oxindol-pikrat [Langenbeck, R. Hutschenreuter und R. Jüttemann, Liebigs Ann. Chem. **485**, 52 (1931)]. Der Vergleich der Wirkungen von 6-Oxy-3-amino-naphtoxindol und von Pepsin [Langenbeck und Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **512**, 276 (1934)] ist nicht ohne weiteres verständlich. Über Einfluß von Zusätzen auf die Wirkung von Cocarboxylase siehe Karrer und Viscontini, Helv. **30**, 268 (1947).

verwendet. Nach Zusatz des Amino-oxindols und p_H-Einstellung wurde die Reaktionslösung auf 10 ccm verdünnt.

Tab. 1
Temp. 85°. p_H 3,5. Aus 0,006 Mol. BTS entwickelte ccm CO_2

Mol. Amino-oxindol	Minuten 5	10	15	20	25	30
0,003	—	2,4	—	5,8	8,8	9,7
0,0003	3,9	3,8	5,0	6,3	7,8	8,4
0,00003	2,0	3,5	5,7	6,3	7,4	8,1
Ohne Zusatz .	3,0	4,3	5,2	6,3	6,6	6,9

Den obigen Versuchen zufolge fungiert 3-Amino-oxindol bei der BTS-Decarboxylierung nicht als Katalysator. Siehe zum Vergleich die mit p-Phenylendiamin erhaltene Kurve, Fig. 3b.

Aus 0,003 mol. BTS-Lösung werden bei p_H 3,5, Temp. 85°, beim Mol.-Verhältnis 1 Amin : 2 BTS mit den untersuchten Aminen usw. die folgenden CO_2-Mengen erhalten:

Tab. 2

BTS und	ccm CO_2 in 30 Min.
Anilin	36,0
p-Phenylendiamin	50,1
o-Aminobenzoesäure . . .	25,8
p-Aminobenzoesäure . . .	30,5
Phenylhydrazin	23,7
3-Amino-oxindol	9,7

Bei diesen Decarboxylierungen wird, wie aus den S. 192 mitgeteilten Ergebnissen hervorgeht, ein Teil der Amine verbraucht, indem er irreversibel in das Reaktionsprodukt eingeht.

2. *Diketogulonsäure*

Diketogulonsäure (DKG) spaltet — wie auch andere Diketosäuren — beim Erhitzen schon ohne Mitwirkung von Aminen CO_2 ab. Diese Decarboxylierung wird durch Amine, Aminosäuren, Hydrazine usw. unter Bildung von Schiffschen Basen oder Hydrazonen beschleunigt.

Die Reaktionsbedingungen sind gegenüber den oben für die BTS-Versuche angegebenen verändert. Eine Lösung von 0,003 Mol DKG, dargestellt durch Schütteln von 5,28 g Ascorbinsäure in 20 ccm Wasser mit einer ätherischen Lösung von 3,24 g p-Chinon bis zum Verschwinden der gelben Farbe, wurde von Hydrochinon befreit, eingeengt und mit 15 ccm 2n-Natronlauge und unmittelbar nachher mit 7,5 ccm 4n-HCl versetzt; Lös. R.

4,25 ccm der Lösung R wurden zu jedem der folgenden Versuche verwendet und, nach Einstellung des p_H, auf 5 ccm verdünnt.

Tab. 3

ccm entw. CO_2 aus 0,003 Mol. DKG. p_H = 3,5. Temp. 60°

Mol Zusatz	Minuten					
	5	10	15	20	25	30
Anilin[4]) 0,0003	6,3	10,5	23,5	30,0	—	33,9
„ 0,00003	2,0	6,8	9,0	13,1	18,6	23,4
Amino-oxindol 0,0003	4,2	7,6	11,6	16,0	20,6	24,1
„ 0,00003	4,5	8,7	12,4	15,8	20,4	24,0
Ohne Zusatz	1,7	3,9	6,8	10,0	11,5	13,4

Die Tab. zeigt: Die entwickelte Menge CO_2 steigt mit zunehmender Konzentration des Anilins; sie bleibt mit zunehmender Konzentration des Amino-oxindols konstant.

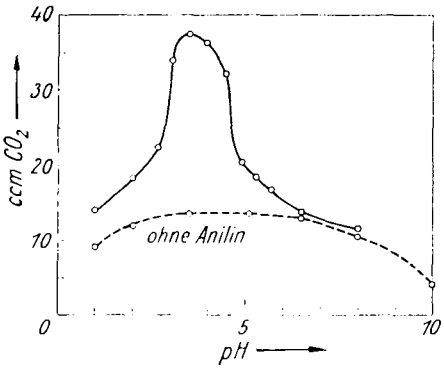


Fig. 4
In 5 ccm sind 0,003 Mol DKG und 0,0015 Mol Anilin.

Wie Fig. 4 zeigt, liegt auch bei der Diketogulonsäure das Maximum der Decarboxylierungsgeschwindigkeit bei p_H = 3,5.

B. Aus Brenztraubensäure und decarboxylierenden Aminen entstehende Zwischen- und End-Produkte

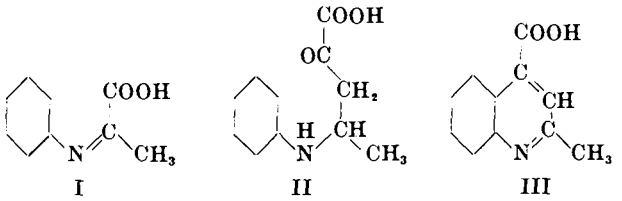
Die katalytische Wirkung des Anilins und anderer Aminbasen auf die BTS-Spaltung wurde meist auf die primäre Bildung der entsprechenden Iminosäuren zurückgeführt. Diese Beschreibung des Reaktionsverlaufes trifft zwar im allgemeinen zu, sie war aber in vielen Fällen insofern unsicher oder unvollständig, als die bei der Decarboxylierung auftretenden Zwischen- und Endprodukte nicht isoliert worden waren.

Brenztraubensäure und Anilin[5]). Die aus diesen Komponenten unmittelbar nach der Mischung entstehende Schiffsche Base (I)

[4]) Die Produkte aus Dehydro-ascorbinsäure resp. Diketogulonsäure mit Anilin sind beschrieben von H. Hasselquist, Arkiv f. Kemi **4**, No. 24 (1952).

[5]) Die von C. Böttinger als Aniluvitonin bezeichnete Säure hat sich als Cinchoninsäure erwiesen (Liebigs Ann. Chem. **191**, 321 [1878]). Später fand Sven Bodfors (Liebigs Ann. Chem. **455**, 41 [1927]), daß die von Döbner beschriebene Chinolinbildung bimolekular verläuft, indem aus BTS und Anilin zuerst ein intermediäres Kondensationsprodukt entsteht, das dann der Ringbildung unterliegt.

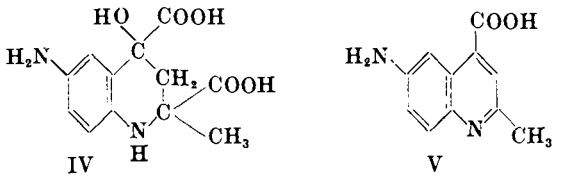
reagiert mit einem zweiten Mol BTS unter Verlust von 1 Mol CO_2 über das Zwischenprodukt II unter Bildung von 2-Methyl-cinchoninsäure (III). Die beiden überzähligen H-Atome werden zu Hydroverbindungen verbraucht.



I II III

BTS+p-Phenylendiamin

BTS bildet mit p-Phenylendiamin nach einigen Stunden bei 20° eine gelbe mikrokrystallinische Fällung, die bei 195—198° unter CO_2-Entwicklung schmilzt, hierauf erstarrt und bei 304—305° wieder schmilzt (IV).



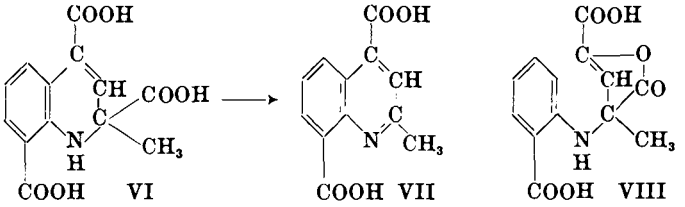
IV V

Die Substanz IV löst sich leicht in Alkali, wird aber beim Ansäuern nicht unverändert zurückgebildet, sondern erfährt in schwach saurer Lösung bei gelindem Kochen eine Umwandlung. Dabei färbt sich die hellgelbe Lösung tief dunkelgelb und scheidet goldgelbe Blättchen aus, die höher als 306° schmelzen (Substanz V). Ihre Lösung in Alkali ist fast farblos, nimmt aber beim Ansäuern sofort wieder die dunkelgelbe Farbe an und scheidet die Substanz unverändert wieder aus.

Durch Behandlung mit Diazomethan wird die Carbonsäure V in den entsprechenden Methylester übergeführt. Beim Erhitzen der mit Eisenpulver überschichteten Substanz V wird CO_2 abgespalten, und es wird 6-Amino-chinaldin gebildet, identifiziert durch Mischschmp. mit dem aus 6-Nitro-chinaldin durch Reduktion gewonnenen Amin.

BTS+o-Aminobenzoesäure. Die aus diesen Komponenten primär entstehende Schiffsche Base geht bei 85° nach wenigen Minuten in ein wohl kristallisierendes Endprodukt über, charakterisiert durch seinen Schmp. 232°, seine Zusammensetzung $C_{13}H_{11}O_6N$ und seine leichte Löslichkeit in warmem Alkohol und in verd. Alkali. Seine

Untersuchung wies auf die Formel VI hin. Sie spaltet leicht CO_2 ab und geht in VII über. Im sichtbaren Licht färbt sich VI innerhalb



etwa 1 Min. grün, und zwar am schnellsten im blauen, langsamer im roten, sehr wenig im ultravioletten Licht. Läßt man die bestrahlte Substanz 2 Tage im Dunkeln stehen, so nimmt sie ziemlich vollständig ihre ursprüngliche gelbe Farbe wieder an. In alkoholischer Lösung zeigt die Substanz VI noch bei großer Verdünnung (1 γ per ccm) starke hellblaue Fluoreszenz.

Mittels Methanol und konz. Schwefelsäure wird VI in einen bei 215—215,5° schmelzenden Methylester verwandelt, der sich ebenfalls im sichtbaren Licht grün färbt.

Aus der eingeengten Mutterlauge von VI kristallisiert die Dicarbonsäure VII aus. Läßt man o-Aminobenzoesäure auf 2 Mol BTS bei 20° einwirken, so kann man die Vorstufe VIII zur Chinaldincarbonsäure fassen.

(Mitteilungen aus dem Chemischen Staatsinstitut, Hamburg, Universität)
(Eingelaufen am 11. November 1952)

Untersuchungen über Polyfructosane XXIX[1]). Über das Sitosin

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Hermann Müller*

(Mit 2 Figuren im Text)

In einer früheren Untersuchung[2]) ist gezeigt worden, daß in den Halmen des Weizens ein von allen bisher bekannten verschiedenes Polyfructosan, das Pyrosin, gebildet wird. Wie die in den Halmen des Roggens[3]) der Gerste[4]) und des Hafers[5]) festgestellten Polyfructosane gehört es dem Phleintyp an. Im Gegensatz dazu haben

[1]) XXVIII. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **577**, 47 (1952).
[2]) Liebigs Ann. Chem. **561**, 173 (1949).
[3]) Liebigs Ann. Chem. **540**, 285 (1939).
[4]) Biochem. J. **29**, 2689 (1935).
[5]) Liebigs Ann. Chem. **572**, 106 (1951).

sich die in den Ähren des Roggens[6]) sowie der Gerste[7]) angetroffenen Polyfructosane als nach dem Inulintyp gebaut erwiesen. Es blieb zu klären, ob das zuerst von Ch. Tanret im Weizenmehl beobachtete „lévosine"[8]) mit dem Graminin der Roggenähren, wie dies angenommen wurde, identisch ist und ebenfalls eine dem Inulin analoge Konstitution besitzt.

Da das im Weizenmehl angetroffene „lévosine" nur der Rest des in den unreifen Weizenähren reichlicher gebildeten Polyfructosans ist, haben wir Weizenähren im Stadium der beginnenden Milchreife zum Ausgangsmaterial gewählt. Die im kochenden 70-proc. Alkohol löslichen Kohlenhydrate stellen, wie aus dem nachstehenden Papierchromatogramm ersichtlich ist, ein recht komplexes Gemisch von Oligo- und Polysacchariden verschiedenen Kondensationsgrades dar. Da es schwierig ist, die Kohlenhydrate mit mittleren R_f-Werten in einer für die analytische Untersuchung ausreichenden Menge in reinem Zustande zu gewinnen und es sich in zahlreichen Fällen erwiesen hat, daß das am leichtesten zu isolierende Glied mit dem kleinsten R_f-Wert für die betreffende Pflanze charakteristisch ist, haben wir zunächst dieses aus dem Gemisch herausgearbeitet. Wie im Versuchsteil näher beschrieben wird, gestaltete sich die Reindarstellung auch nur dieser Komponente recht langwierig. Sie konnte nur durch Kombination einer fraktionierten Fällung der wässerigen Lösungen des Polysaccharids mit Alkohol, einer nachfolgenden fraktionierten Fällung der benzolischen Lösungen der Acetylverbindung mit Petroläther, einer Gegenstromverteilung der Acetylverbindung, die sich in diesem Falle gut bewährte, in dem Lösungsmittelpaar Benzol/Benzin und Methanol/Wasser, sowie einer endlichen fraktionierten Fällung des entacetylierten Polysaccharids erreicht werden. Erst nach insgesamt 154 Umfällungen waren die Drehung der Hauptmenge und diejenige der letzten Mutterlauge gleich geworden.

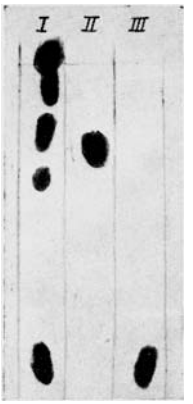


Fig. 1
I Weizenähren
II Raffinose
III Rohrzucker

$[\alpha]_D^{20} = -41{,}2°$ (Wasser, c = 1). Der Drehungswert der reinen Acetylverbindung betrug $[\alpha]_D^{20} = -10{,}1°$ (Chloroform, c = 1), derjenige der in der üblichen Weise gewonnenen Methylverbindung $[\alpha]_D^{20} = -47{,}4°$ (Chloroform, c = 1). Die

[6]) Liebigs Ann. Chem. **514**, 182 (1934).
[7]) Liebigs Ann. Chem. **561**, 180 (1949).
[8]) C. r. **112**, 293 (1891).

Reduktionswerte sowohl der Hauptmenge als auch der letzten Mutterlauge waren praktisch gleich Null.

Kryoskopische Messungen des Molekulargewichtes in Benzol ergaben bei 10 Bestimmungen zwischen 2500 und 3300 liegende Werte entsprechend 9—11 Fructoseeinheiten. Bei osmometrischen Messungen wurden Werte von 20000 gefunden. Sie dürften zu hoch sein, da die benutzten Membranen sich nicht als vollständig undurchlässig erwiesen haben. Nach der Bausteinanalyse in Verbindung mit dem Verhalten bei der Papierchromatographie ist eine Teilchengröße von mindestens 9 Fructoseeinheiten, wahrscheinlich aber eine solche von 12 Einheiten anzunehmen. Bei der Säurehydrolyse unter Normalbedingungen wurde nach 24 Stunden eine Enddrehung von $[\alpha]_D^0 = -81{,}5^0$ erreicht und hierbei ein Aldosewert von 3% gemessen. Die Halbumsatzzeit betrug im Mittel zweier Bestimmungen 243 Min. Die Halbumsatzzeit der Hydrolyse mit einem Invertinkonzentrat von 55—60 Einheiten nach Weidenhagen war bei 30^0 450 Min.

Die Hydrolyse der Methylverbindung mit Oxalsäure und chromatographische Trennung der Spaltstücke an einer Silicagel-Säule nach der Methode von H. H. Schlubach und A. Heesch[9]) ergab die 1,3,4,6-Tetramethyl-fructose, die 3,4,6-Trimethyl-fructose und eine Dimethyl-fructose im genauen Verhältnis 1:1:1. Die drei Methylfructosen zeigten den folgenden Aldosegehalt in je 100 Teilen:

Die Tetramethyl-fructose 1,8, die Trimethyl-fructose 3,0, die Dimethyl-fructose 2,3,

also insgesamt 7,1 Teile in 300 Teilen oder 2,4%, ein Wert, der mit dem bei der Säurehydrolyse gefundenen von 3% befriedigend übereinstimmt.

Da Tetra-, Tri- und Dimethyl-aldosen im ungefähren Verhältnis 2:3:2 gefunden wurden, kann nicht angenommen werden, daß Glucose rohrzuckerartig als die eine Endgruppe gebunden ist. Denn in einem solchen Falle müßte nur Tetramethyl-aldose vorhanden sein. Das Polyfructosan ist daher wahrscheinlich von einem Glucosan begleitet, das wegen seiner ähnlichen Eigenschaften nicht vollständig abgetrennt werden konnte. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß der Aldosewert erst nach längerer Säurehydrolyse meßbar wird. Bei einer rohrzuckerartigen Bindung müßte er sofort in Erscheinung treten.

Das Polyfructosan der Weizenähren gehört also ebenfalls dem Inulintyp an. Es ist von dem Graminin der Roggenähren (vgl. die folgende Untersuchung) verschieden. Wir schlagen deshalb für die Verbindung den Namen Sitosin (von σῖτος = Weizen) vor.

[9]) Liebigs Ann. Chem. **572**, 114 (1951).

Beschreibung der Versuche

Darstellung des Sitosins

20,2 kg Weizenähren (Carstens Dickkopf V) wurden am 9. Juli 1928 geerntet, unter Zusatz von Calciumcarbonat im Eisenmörser zerstampft und sofort in 96-proc. siedenden Alkohol eingetragen. Nachdem dieser 20 Min. am Sieden gehalten war, wurde abgegossen, abgepreßt und der Rückstand erneut mit 50-proc. siedenden Alkohol ausgezogen. Die beiden Auszüge wurden im Schnellverdampfer eingeengt und bei 50° mit basischem Bleiacetat enteiweißt. Die danach erhaltenen Lösungen wurden zum Syrup eingeengt, die Rückstände mit wenig Wasser aufgenommen und mit Alkohol und Äther ausgefällt. Es wurden erhalten: 236 g und 115 g, insgesamt 351 g = 1,7% des Frischgewichtes. Die Mutterlaugen waren tiefbraun gefärbt und wurden verworfen. $[\alpha]_D$ der Hauptmenge: —5,4°; Reduktionswert: 5,45%, Aldosewert: 6,2%; Stickstoffgehalt: 0,99%.

Aus 197 g wurden nach dreimaliger Umfällung mit Alkohol erhalten: 90 g mit $[\alpha]_D^{20} = -15°$; Stickstoffgehalt 0,76%. 10 g der so vorgereinigten Verbindung wurden in wässerigem Pyridin anacetyliert und in reinem Pyridin nachacetyliert. Ausbeute 90%; $[\alpha]_D^{20} = +3°$. Acetylgehalt nach Kuhn und Roth 45,9%; N-Gehalt einer entacetylierten Probe 0,3%. Aldosewert 3%.

Zur weiteren Reinigung wurden die benzolischen Lösungen der Acetylverbindung mit Petroläther umgefällt. Nach 50 Umfällungen drehte die Hauptmenge bei —5,6°, die Mutterlauge bei +5,8°. Eine entacetylierte Probe drehte nach einmaliger Alkoholfällung −27,5°, die zugehörige Mutterlauge −11,6°. Zur Gegenstromverteilung wurde zunächst festgestellt, daß der Verteilungskoeffizient in dem Lösungsmittelpaar Benzol/Benzin 2:1 und Methanol/Wasser 8:2 1/1,5 betrug. In einer Verteilungsapparatur mit 30 Röhren zu je 1 Liter nach E. Jantzen wurde die folgende Verteilungskurve erhalten (Fig. 2),

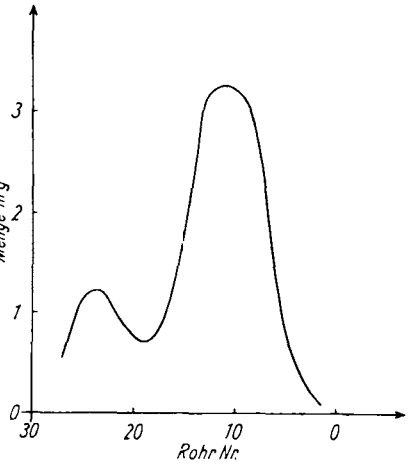


Fig. 2

Aus 45 g vorgereinigter Acetylverbindung wurden aus den Rohren 5—18 34,4 g mit der Drehung $[\alpha]_D^{20} = -7°$ erhalten. Diese Menge wurde durch Umfällung der Benzollösungen mit Petroläther weiter gereinigt. Nach 75 Umfällungen drehten 27,6 g der Hauptmenge —9,5°, die Mutterlauge —8°. Nach 25 weiteren Umfällungen drehten Hauptmenge und Mutterlauge übereinstimmend $[\alpha]_D^{20} = -10,1°$ (Chloroform, c = 1). Von einer jetzt entacetylierten Probe drehte die Hauptmenge —41,3°, die Mutterlauge —41,1°. Nach einer weiteren Umfällung änderte sich die Drehung nicht mehr: $[\alpha]_D^{20} = -41,2°$ (Wasser, c = 1).

Der Reduktionswert nach Bertrand war Null. Die Differenz des Aldosewertes zu demjenigen einer gleichartig behandelten Fructoselösung betrug bei der Säurehydrolyse unter Normalbedingungen nach $2^1/_2$ Stunden 0,1%, nach $6^1/_2$ Stunden 0,8%, nach 24 Stunden 3,0%.

Die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung in Benzol ergab die folgenden Werte:

c	1,2	1,2	1,3	1,7	2,1
Δ t . . .	0,018	0,019	0,023	0,034	0,037
M . . .	3282	3098	2939	2544	2803

Mittel 2933.

Methyl-sitosin

Das Acetyl-sitosin wurde in der üblichen Weise mit Methylsulfat und Natronlauge ähmethyliert und mit Silberoxyd und Methyljodid nachmethyliert. $[\alpha]_D^{20} = -47{,}4°$ (Chloroform, c = 0,8). Das Gemisch der mit Oxalsäure erhaltenen Spaltprodukte wurde an einer Silicagel-Säule nach der Methode von H. H. Schlubach und A. Heesch getrennt. Es wurden erhalten:

Tetramethyl-fructose	451,4 mg
Trimethyl-fructose	426,4 mg
Dimethyl-fructose	383,4 mg

Umgerechnet auf Fructosen 344,2:345,7:331,7 oder abgerundet 1:1:1.

Tetramethyl-fructose: $[\alpha]_D^{20} = +18{,}5°$ (Chloroform, c = 1); OCH_3: 52,0%; $n_D^{20} = 1{,}4518$; Aldosewert 1,8%.

Trimethyl-fructose: $[\alpha]_D^{20} = +27{,}6°$ (Wasser, c = 1); $+25{,}1°$ (Chloroform, c = 1); OCH_3: 41,5%; $n_D^{20} = 1{,}4653$; Aldosewert 3%.

Dimethyl-fructose: $[\alpha]_D^{20} = +38{,}3°$ (Chloroform, c = 1,5); OCH_3: 29,4%; Aldosewert 2,3%.

Invertinspaltung

396,3 mg Sitosin wurden in Wasser gelöst, 5 ccm einer 10-proc. Lösung von prim. Natriumphosphat und 2 ccm Invertinkonzentrat „Merck", von dem 100 ccm 55—60 Einheiten nach Weidenhagen entsprachen, zugegeben, auf 50 ccm aufgefüllt und bei 30° gehalten.

Minuten . . .	0	28	73	92	114	132	185	420	1440
$[\alpha]_D^{20}$	—41	—47	—53	—55	—58	—60,5	—63	—70	—80

Halbumsatzzeit nach der graphischen Interpolation 450 Min.

Untersuchungen über Polyfructosane XXX[1]): Über das Graminin II[2])

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Hermann Müller*

(Mit 1 Figur im Text)

Da die Eigenschaften des aus Weizenähren isolierten Sitosins denjenigen des früher aus Roggenähren erhaltenen Graminins sehr nahe kommen, hat es sich zwecks Feststellung einer möglichen Identität als notwendig erwiesen, unter Zuhilfenahme der seither wesentlich verfeinerten analytischen Methoden eine Nachprüfung der Eigenschaften des Graminins vorzunehmen.

[1]) XXIX. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **578**, 194 (1952).

[2]) I. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **514**, 182 (1934).

Von früheren Aufarbeitungen stand uns eine Acetylverbindung von $[\alpha]_D^{20} = -11^0$ (Chloroform, c = 1) zur Verfügung. Eine entacetylierte Probe dieses Präparates drehte $[\alpha]_D^{20} = -37{,}6^0$ (Wasser, c = 1). Nach 11 Umfällungen der benzolischen Lösungen der Acetylverbindung mit Petroläther drehte die Hauptmenge $-10{,}2^0$, die Mutterlauge $-10{,}3^0$. Entacetyliert und einmal aus wässeriger Lösung mit Alkohol umgefällt, drehte die Hauptmenge $-39{,}6^0$ bei einem Aldosewert von 0,3%, die Mutterlauge $-39{,}5^0$ bei einem Aldosewert von 0,6%. Nach vier weiteren Umfällungen drehte die Hauptmenge bei $-39{,}8^0$, die Mutterlauge bei $-39{,}9^0$. Der Reduktionswert nach Bertrand und der Aldosewert waren Null geworden. Für das Molekulargewicht der Acetylverbindung wurde kryoskopisch in Benzol ein Mittelwert von 4200, entsprechend 15 Fructoseeinheiten (4320) gefunden. Die Methylverbindung drehte: $[\alpha]_D^{20} = -47{,}9^0$ (Chloroform, c = 1). Bei der Trennung der hydrolytischen Spaltprodukte an einer Silicagel-Säule wurden aus 753 mg Gemisch erhalten:

Tetramethyl-fructose	264,4 mg
Trimethyl-fructose	231,7 mg
Dimethyl-fructose	227,2 mg
	723,3 mg = 96%

Umgerechnet auf Fructose ergibt sich ein Verhältnis von 206,5:188:196,5 oder 1,05:0,96:1 oder abgerundet 1:1:1. Die Gramininmolekel ist daher aus mindestens drei Fructoseeinheiten aufgebaut. Nach dem Ergebnis der Molekulargewichtsbestimmungen und dem Verhalten bei der Papierchromatographie ist dieser Wert zu verfünffachen, das Molekulargewicht beträgt demnach 2430. Da das Graminin andererseits von Ultracella-Filter „allerfeinst", das sich gegen Teilchengrößen von etwa 5000 als undurchlässig erwiesen hat, durchgelassen wird, kann es nicht wesentlich größer sein.

Wie aus der nachstehenden Zusammenstellung zu ersehen ist, scheinen demnach Graminin und Sitosin identisch zu sein.

	$[\alpha]_D^{20}$	$[\alpha]_D^{20}$ Acetyl	$[\alpha]_D^{20}$ Methyl	Tetra:Tri:Di
Graminin	$-39{,}9^0$	$-10{,}2^0$	$-47{,}9^0$	1:1:1
Sitosin	$-41{,}2^0$	$-10{,}1^0$	$-47{,}4^0$	1:1:1

Wie aber der Unterschied der Molekulargewichte erkennen läßt, unterscheiden sie sich durch ihre Teilchengrößen. Denn das Sitosin ist aus 12, das Graminin aus 15 Fructoseeinheiten aufgebaut. Wie beim Verhältnis von Loliin zum Phlein (vgl. die XXXIII. Mitt.) gezeigt wird, entspricht nun dem Unterschied in den Teilchengrößen auch der Unterschied in den Spaltungsgeschwindigkeiten durch Invertin wie dies nach der Theorie von Weidenhagen zu erwarten

ist. Aus dem nachstehenden Bild ist zu ersehen, daß Sitosin in der Tat wesentlich schneller durch Invertin hydrolysiert wird als das Graminin.

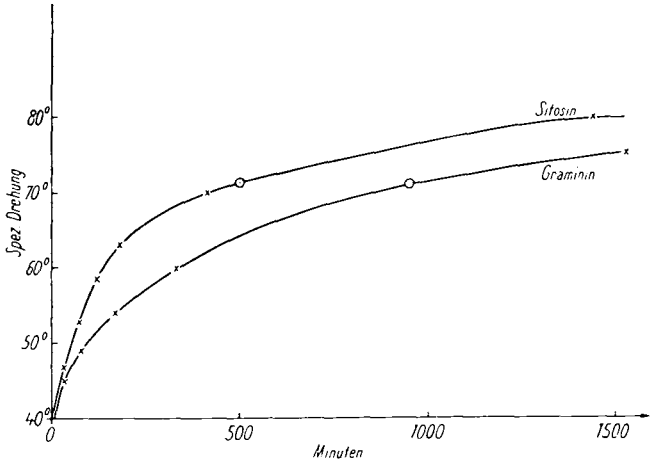


Fig. 1. Invertinspaltung

Die Halbumsatzzeiten verhalten sich demnach wie 500:950 Min.

Wie aus der nachstehenden Zusammenstellung hervorgeht, fügen sich Graminin und Sitosin gut in die von H. H. Schlubach und Q. Ketu Sinh aufgestellten Regel[3]) ein, nach der in der Inulingruppe mit zunehmender Differenz zwischen den Drehungen der freien Polyfructosane und denjenigen ihrer Acetylverbindungen die Verzweigung zu- und die Teilchengröße abnimmt.

	A—K	% Trimethylfructose	Teilchengröße
Inulin	3	100	30
Asparagosin	12	80	20
Graminin	30	33	15
Sitosin	31	33	12

Molekulargewichtsbestimmungen

Kryoskopisch in Benzol

c	0,8	0,9	1,7	1,9
Δ t	0,012	0,012	0,018	0,024
M	4392	3781	4617	4065

Mittel 4214.

Invertinspaltung

Je 0,810 g Sitosin und Graminin wurden in 10 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Acetatpuffer auf pH 4,7 eingestellt, 2 ccm Invertinkonzentrat „Merck" zugegeben und auf 50 ccm aufgefüllt. Die Lösung wurde bei 20° gehalten und die Drehungsänderung verfolgt.

[3]) Liebigs Ann. Chem. **544**, 114 (1940).

Untersuchungen über Polyfructosane XXXI[1]): Über das Aigilopsin

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Peter Hauschildt*

(Mit 4 Figuren im Text)

Während in den Halmen von Weizen, Roggen, Gerste und Hafer[2]) Polyfructosane vom Phleintyp angetroffen wurden, hatten sich in den unreifen Ähren von Weizen[3]), Roggen und Gerste solche vom Inulintyp nachweisen lassen. Es fehlte noch die Feststellung, welcher Art das Polyfructosan ist, das zuerst von H. Colin und H. Belval[4]) in den unreifen Ähren des Hafers beobachtet wurde. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den drei anderen Getreidearten nimmt dieses Polyfructosan mit zunehmender Reife rasch ab. Wir konnten diese Angabe bestätigen. Denn aus unreifen Haferähren erhielten wir durch Auskochen mit 70-proc. Alkohol am 12. 7. 1950, drei Tage nach der Blüte, 0,7% des Frischgewichtes an löslichen Polysacchariden, am 24. 7. 1950, also 12 Tage später, nur noch 0,24%. Wie aus dem nebenstehenden Papierchromatogramm zu ersehen ist, enthält der Auszug neben einigen niedermolekularen Oligosacchariden, von denen die höhermolekularen Polysaccharide durch Alkoholfällung leicht abgetrennt werden konnten, ein recht komplexes Gemisch von Kohlenhydraten.

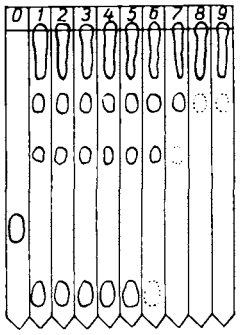


Fig. 1

0 Rohrzucker 5 Rohfructosan
1 Mutterlauge 1 6 Fällung 1
2 » 2 7 » 2
3 » 3 8 » 3
4 » 4 9 » 4

Da die höchstmolekularen Komponenten ebenfalls recht leicht in Wasser löslich sind, gestaltete sich ihre Herausarbeitung recht schwierig. Das Gemisch wurde acetyliert. Hierbei erfolgt schon, wie im Papierchromatogramm nach Entacetylierung einer Probe zu erkennen war, eine teilweise Abtrennung der in Wasser leichter löslichen Acetylverbindungen der niedermolekularen Kohlenhydrate.

[1]) XXX. Mitt., Liebigs Ann. Chem. **579**, 198 (1952).
[2]) Liebigs Ann. Chem. **572**, 106 (1951).
[3]) Liebigs Ann. Chem. **579**, 194 (1952).
[4]) C. R. **177**, 973 (1923).

Nach 50 Umfällungen der benzolischen Lösungen der Acetylverbindungen mit Petroläther wurden sie der fraktionierten Gegenstromverteilung nach E. Jantzen in dem Paar Benzol/Benzin 2:1/80% Methanol unterworfen. Wie aus Fig. 2 hervorgeht, entsprechen die Rohrinhalte mit den niedrigsten Drehungen denjenigen mit den größeren Mengen.

Hierbei wurden die Farbstoffe, welche bei den Alkoholfällungen der nichtacetylierten Verbindung die Hauptmenge hartnäckig begleiteten, vollständig abgetrennt, indem einer mit der Methanolphase rasch durchwanderte, ein anderer in der Benzol/Benzinphase in den Anfangsröhren verblieb. Nach erfolgter Verteilung wurden die benzolischen Lösungen der mittleren Rohre solange mit Petroläther gefällt, bis die Drehung einer entacetylierten Probe in Hauptmenge und Mutterlauge keinen Unterschied mehr aufwies. Dies wurde nach 110 Umfällungen erreicht. Das Polyfructosan drehte dann: $[\alpha]_D^{20} = -30{,}4^0$ (Wasser, c = 1) seine Acetylverbindung: $[\alpha]_D^{20} = +10{,}4^0$ (Chlorof., c = 1). Das Polysaccharid reduzierte Fehlingsche Lösung nicht. Bei der Säurehydrolyse unter Normalbedingungen wurde die Halbumsatzzeit nach dem Reduktionswert nach 238 Min., nach der Drehung nach 490 Min. erreicht. Die Enddrehung betrug $[\alpha]_D^{20} = -79{,}5^0$, der Aldosewert nach 24 Stunden 2,8%. Die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung der Acetylverbindung in Benzol ergab als Mittel 1993 entsprechend 7 Fructoseeinheiten. Bei dem Versuch einer osmometrischen Bestimmung diffundierte die Verbindung auch durch „Ultra-Cella-Filter, allerfeinst" hindurch, ebenso wie die leichte Wasserlöslichkeit ein Zeichen des verhältnismäßig niedermolekularen Charakters der Verbindung.

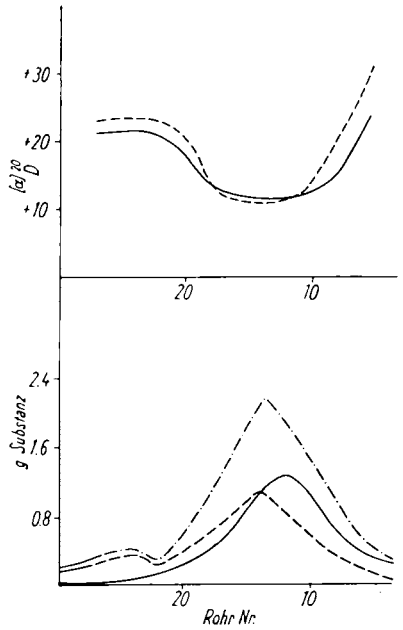


Fig. 2
leichte Phase
schwere Phase
Gesamt

Die in der üblichen Weise erhaltene Methylverbindung drehte $[\alpha]_D^{20} = -38^0$ (Chloroform, c = 1). Bei ihrer Säurehydrolyse und

Trennung der Spaltstücke an einer Silicagel-Säule nach H. H. Schlubach und A. Heesch[5]) wurden die 1,3,4,6-Tetramethyl-fructose, die 1,3,4-Trimethyl-fructose und die 1,3-Dimethyl-fructose im Verhältnis 1:3:1 erhalten. Abweichend von den in den Ähren der drei anderen Getreidearten gefundenen Polyfructosanen gehört das Polyfructosan der Haferähren dem Phleintyp an. Es ist bereits darauf hingewiesen worden[6]), daß dieser Phleintyp dort bevorzugt wird, wo es auf eine mehr transitorische Kohlenhydrat-Speicherung ankommt. Bei dem Hafer ist dies im Vergleich mit den drei anderen Getreidearten in höherem Maße der Fall, denn das Polyfructosan verschwindet bei ihm weit rascher als bei den letzteren. In seinen Eigenschaften nähert es sich am meisten denjenigen des Pyrosins, des Polyfructosans der Weizenhalme, ist aber, wie die folgende Nebeneinanderstellung erkennen läßt, doch von ihm verschieden.

	$[\alpha]_D^{20}$	$[\alpha]_D^{20}$ Acetyl	$[\alpha]_D^{20}$ Methyl	Tetra:Tri:Di
Pyrosin	—30,0	+ 8,5	—29,5	1,4:3:1
Aigilopsin	—30,4	+10,4	—38	1,0:3:1

Da es auch nicht mit dem Avenarin der Haferhalme und keinem anderen der bisher genauer untersuchten Polyfructosane identisch ist, schlagen wir für die Verbindung den Namen Aigilopsin von spätgriechisch ἀίγιλωψ = Hafer vor.

Da das Aigilopsin Fehlingsche Lösung nicht reduziert und verhältnismäßig niedermolekular ist, nehmen wir eine Ringstruktur an. Nach der Bausteinanalyse muß der Ring aus mindestens vier Gliedern mit einer Seitenkette bestehen. Das Verhalten bei der Papierchromatographie macht es jedoch wahrscheinlich, daß diese Zahl zu verdoppeln, wenn nicht zu verdreifachen ist. Denn ein nur aus fünf Gliedern bestehendes Fructosan sollte nach allen bisherigen Erfahrungen rascher wandern, als dies beim Aigilopsin beobachtet wurde.

Mit einem A-K von 40 fügt sich das Aigilopsin gut in die Regel von Schlubach und Ketu Sinh ein, indem es unmittelbar vor das Pyrosin eingereiht wird.

Einen ersten Einblick in die Konstitution gewährt die papierchromatographische Verfolgung der Säurehydrolyse und der

[5]) Liebigs Ann. Chem. **572**, 114 (1951).
[6]) Liebigs Ann. Chem. **572**, 110 (1951).

Invertinspaltung. Wie aus dem nachstehenden Chromatogramm (Fig. 3) hervorgeht, wird durch Invertin nur Fructose abgespalten, während außer unangegriffenem Aigilopsin nur noch ein hochmolekulares Polysaccharid auftritt.

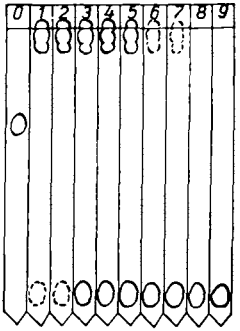


Fig. 3
0 Rohrzucker
Hydrolysenzeit
(Min.)

1	30	6	510
2	60	7	710
3	90	8	1390
4	150	9	1990
5	270		

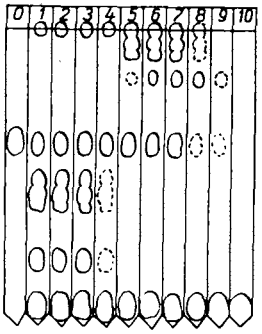


Fig. 4
0 Rohrzucker
Säurehydrolyse
(Min.)

1	15	6	250
2	30	7	310
3	45	8	420
4	75	9	750
5	100	10	1355

Dieses Verhalten legt die Deutung nahe, daß durch das Invertin zunächst die Seitenketten abgelöst werden, wobei ein seitenkettenloser Ring übrigbleibt, der dann aufgespalten und abgebaut wird.

Ganz anders verläuft die Säurehydrolyse. Wie aus dem vorstehenden Chromatogramm (Fig. 4) ersichtlich ist, werden während der ersten 75 Min. außer Fructose noch ein Disaccharid von der Laufzeit der Saccharose, sowie zwei Verbindungen unbekannter Natur mit einer zwischen der Fructose und der Saccharose liegenden Laufzeit abgespalten. Wie ein Vergleich mit dem von H. H. Schlubach und C. Behre[7]) erhaltenen Difructoseanhydrid erkennen läßt, kann es sich nicht um ein solches handeln, da dieses eine von der Saccharose nur wenig verschiedene Laufzeit hat. Nach 100 Min. tritt dann eine Zersplitterung in Bruchstücke aller Größenordnungen ein.

Beschreibung der Versuche

Darstellung des Aigilopsins

Von einem Haferfeld, das am 20. 4. 1950 gesät war, wurden vom stehenden Halm am 12. 8. 1950, drei Tage nach der Blüte, 50 kg Ähren von den Halmen

[7]) Liebigs Ann. Chem. **508**, 16 (1933).

abgestreift. Wenige Stunden später wurden sie unter Zusatz von Calciumcarbonat im Eisenmörser zerstampft, sofort in 70-proc. siedenden Alkohol eingetragen und 45 Min. am Rückfluß ausgekocht. Nach dem Kolieren und Auspressen des Rückstandes wurden die Auszüge im Schnellverdampfer eingeengt und die Hauptmenge des gelösten Eiweiß mit basischem Bleicarbonat ausgefällt. Es blieb noch ein Stickstoffgehalt von 1,02%. Aus der erneut eingeengten Lösung wurde das Rohaigilopsin mit Alkohol ausgefällt. Ausbeute 350 g von $[\alpha]_D^{20} = -3°$, entspr. 0,7% des Frischgewichtes, 1,9% des Trockengewichtes der Ähren, das 35,3% betrug. Die Mutterlauge enthielt noch 125 g leicht löslicher Verbindungen.

Aus 50 kg Ähren, die am 24.7.1950, also 12 Tage später geerntet waren, wurden nur 120 g Rohfruetosan von $[\alpha]_D^{20} = +4°$, entspr. 0,24% des Frischgewichtes, 0,6% des Trockengewichtes, das 40% betrug, erhalten.

Durch vier Umfällungen mit Alkohol konnten aus dem ersten Ansatz Präparate mit $[\alpha]_D^{20} = -14°$, aus dem zweiten nach sieben Fällungen mit $[\alpha]_D^{20} = -12{,}3°$ erhalten werden. Der Reduktionswert nach Bertrand betrug noch 11,2%, der Stickstoffgehalt 0,83%.

Aus diesem Rohfructosan wurde die Acetylverbindung in der üblichen Weise hergestellt. Ausbeute 80%. $[\alpha]_D^{20} = +19{,}8°$ bis 20,5°. Nachdem der Verteilungskoeffizient für diese Acetylverbindung zwischen dem Lösungsmittelpaar Benzol/Benzin 2:1 und Methanol/Wasser 8:2 festgestellt war, wurde die Acetylverbindung der fraktionierten Verteilung in dem Apparat von E. Jantzen in 30 Rohren unterworfen. Aus 35 g Acetylverbindung von $[\alpha]_D^{20} = +14{,}6°$ wurden so aus den Rohren 7—20 22 g von $[\alpha]_D^{20} = +11{,}9°$ erhalten. Dieses Präparat wurde aus seinen benzolischen Lösungen 50-mal mit Petroläther umgefällt. Die Drehung war dann auf $[\alpha]_D^{20} = -10{,}6°$ gesunken. Da aber die Drehungen der Hauptmenge und Mutterlauge einer entacetylierten und fraktionierten Probe noch einen Unterschied von 3,5° zeigten, wurde es noch 50-mal umgefällt. Nach Entacetylierung nach Zemplén und Ausfällung der wässerigen Lösung mit Alkohol drehte die Hauptmenge $[\alpha]_D^{20} = -30{,}4°$, die Mutterlauge $[\alpha]_D^{20} = -30{,}2°$.

Konstanten des Aigilopsins

Die Halbumsatzzeiten der Säurehydrolyse unter Normalbedingungen wurden nach dem Reduktionswert mit 238 Min., nach der Drehung mit 490 Min. gemessen. Bei der Bestimmung des Aldosewertes nach Auerbach und Bodländer wurde eine Fructoselösung unter den gleichen Bedingungen behandelt.

Stunden	Aldosewert in %		Differenz in %
	Aigilopsin	Fructose	
4	0	0	0
17	4,0	1,6	2,4
24	4,6	1,8	2,8

Zur Bestimmung der Halbumsatzzeit durch Invertinspaltung (vgl. die XXXIII. Mitteilung) wurden 0,405 g Aigilopsin in 10 ccm Wasser gelöst, 2 ccm einer 10-proc. Natriumacetatlösung vom pH 4,5 und 1 ccm Invertinkonzentrat „Merck" zugegeben, auf 25 ccm aufgefüllt und bei 20° gehalten. In 50 ccm Lösung sind so bei $^1/_{10}$ Mol Fructosankonzentration 2,2—2,4 Einheiten nach Weidenhagen enthalten.

Minuten	mg Cu	% Spaltung
50	30,1	18,4
210	57,6	35,3
480	85	52,1
650	91,5	56,1

Durch graphische Interpolation erhalten 450 Min.

Die Halbumsatzzeit nach der Drehung betrug 560 Min.

Das Molekulargewicht der Acetylverbindung wurde kryoskopisch in Benzol gemessen:

% Konz.	t	M
0,14	0,037	1951
0,23	0,059	1968
0,34	0,087	2029

Mittelwert für M: 1993 entspr. 7 Fructoseeinheiten (2016).

Methyl-aigilopsin

Acetyl-aigilopsin wurde in der üblichen Weise methyliert und gespalten, die Trennung der Spaltstücke nach der Methode von H. H. Schlubach und A. Heesch[5]) durchgeführt. Aus 276 mg auf die Silicagel-Säule gegebenen Gemisch wurden im Mittel von drei Ansätzen erhalten:

Tetramethyl-fructose	60,4 mg
Trimethyl-fructose	154,6 mg
Dimethyl-fructose	49,3 mg
	264,3 mg

Umgerechnet auf Fructose: 46:125,4:42,8 oder 1,07:2,92:1 oder abgerundet 1:3:1.

Tetramethyl-fructose: $[\alpha]_D^{20} = +31{,}5^0$ (Wasser, c = 1); $+18{,}5^0$ (Chloroform, c = 1); $n_D = 1{,}4527$; OCH_3 51,9%; Aldosewert: 2,4%.

Trimethyl-fructose: Schmp. 75°; $[\alpha]_D^{20} = -40^0 \xrightarrow{12\,h} -48{,}5^0$ (Wasser, c = 0,6); $-15^0 \xrightarrow{24\,h} -25{,}2^0$ (Methanol, c = 0,9); OCH_3 41,2%; Aldosewert 1,8%.

Dimethyl-fructose: $[\alpha]_D^{20} = -10{,}5^0 \xrightarrow{6\,h} -18{,}5^0$ (Methanol, c = 0,7); $-3{,}1^0 \xrightarrow{6\,h} -7{,}3^0$ (Chloroform, c = 0,8); OCH_3 29,2%; Aldosewert 3,5%).

Untersuchungen über Polyfructosane XXXII[1]): Über das Loliin

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Klaus Holzer*

(Mit 1 Figur im Text)

Bei der Verfolgung unserer Untersuchungen über die Polyfructosane der Grasarten[2]) haben wir auch Lolium perenne (Deutsches Weidelgras, Englisches Raygras) einbezogen. Mit einem Anteil der im Jahre 1935 23,18% betrug, macht es den wichtigsten Bestandteil aller deutschen Weiden aus[3]).

Während diese Arbeit im Gange war, ist eine Untersuchung von R. A. Laidlaw und S. G. Reid[4]) über das gleiche Thema erschienen. Die Ergebnisse dieser Forscher stimmen in der Hauptsache mit unseren Befunden überein. Da letztere jedoch in einigen Einzelheiten nicht unwesentlich abweichen und damit für die Beurteilung der Konstitution neue Gesichtspunkte gewonnen wurden, halten wir es für angebracht, unsere Feststellungen mitzuteilen.

Schon bei der Gewinnung des Ausgangsmaterial sind wir anders vorgegangen. Die englischen Forscher trocknen das Gras im Trockenschrank, bevor sie es extrahieren. Bei der hierbei erfolgenden langsamen Aufwärmung des Grases können durch Enzymwirkung Umwandlungen eintreten. Um die Gefahr einer solchen zu vermeiden, haben wir das frischgeschnittene Gras unmittelbar in siedenden 75-proc. Alkohol eingetragen. Hierdurch wird zugleich eine sofortige Inaktivierung der Enzyme und eine Extraktion der löslichen Kohlenhydrate erreicht. Nach Entfernung der Hauptmenge der ebenfalls in Lösung gegangenen stickstoffhaltigen Verbindungen wurden so aus einem am 28. Mai 1951 geschnittenen Grase 1,9% des Frischgewichtes, 9,7% des Trockengewichtes an löslichen Kohlenhydraten gewonnen.

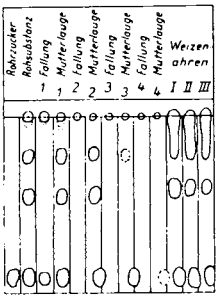


Fig. 1

Da ein Papierchromatogramm eine verhältnismäßig einfache Zusammensetzung des Extraktes aus einigen wenigen Oligosacchariden und einem Polysaccharid ergab, haben wir das letztere durch Alkohol aus den wässerigen Lösungen ausgefällt. Wie das vorstehende Papierchromatogramm erkennen läßt, waren schon nach

[1]) XXXI. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **578**, 201 (1952).
[2]) Liebigs Ann. Chem. **530**, 120 (1937); Liebigs Ann. Chem. **544**, 101 (1940).
[3]) E. Klapp, Wiesen und Weiden, Berlin **1939**, S. 142.
[4]) J. chem. Soc. (London) **1951**, 1830.

vier Umfällungen die niedermolekularen Begleitstoffe abgetrennt. Zum Vergleich sind die Bilder der gleichen Behandlung der Extrakte aus Weizenähren[5]) daneben gesetzt.

Aus 250 g Rohprodukt wurden so 159 g = 63,6% eines schon recht reinen Polysaccharids von der Drehung $[\alpha]_D^{20} = -44{,}0^0$ (Wasser, c = 1) gewonnen. Gleichzeitig war der Stickstoffgehalt unter 0,1% gesunken.

Die weitere Feinreinigung erfolgte über die Acetylverbindung. Da ihre Löslichkeit in dem Lösungsmittelpaar Benzol/Benzin und Methanol/Wasser eine sehr geringe war, und es nicht gelang, ein anderes geeignetes Lösungsmittelpaar ausfindig zu machen, wurde von der Anwendung der in anderen Fällen bewährten Methode der Trennung durch fraktionierte Gegenstromverteilung abgesehen. Durch fraktionierte Fällung der Chloroformlösungen der Acetylverbindung mit Äthanol konnte schon nach zehnfacher Wiederholung eine Drehungsgleichheit von Hauptmenge und Mutterlauge erreicht werden. Sie betrug dann $[\alpha]_D^{20} = +20{,}8^0$ (Chloroform, c = 1).

Das entacetylierte und mit Duolit S 30 entfärbte Polysaccharid wurde dann aus seinen wässerigen Lösungen fraktioniert gefällt bis die Drehungen von Hauptmenge und Mutterlauge übereinstimmend $[\alpha]_D^{20} = -47{,}7^0$ (Wasser, c = 1) waren. Die reine Verbindung reduziert Fehlingsche Lösung nicht. Der Aldosewert blieb während der ersten 7 Stunden Null und stieg erst nach 24 Stunden auf 0,7%. Eine papierchromatographische Prüfung des Hydrolysates auf Glukose verlief negativ. Das Polysaccharid des Weidelgrases ist demnach nur aus Fructoseeinheiten aufgebaut. Die Halbumsatzzeit der Säurehydrolyse unter Normalbedingungen betrug nach dem Reduktionswert 231 Min., nach der Drehung 330 Min., die Enddrehung der Hydrolyse $[\alpha]_D^{20} = -96^0$. Die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung des Polyfructosans in Wasser ergab 15 Fructoseeinheiten, diejenige der Acetylverbindung in Benzol und Bromoform 16—17 Fructoseeinheiten. Bei der osmometrischen Bestimmung nach G. V. Schulz wurden 83 Fructoseeinheiten entsprechende Werte erhalten. Da während der langen Dauer dieser Messungen (bis zu drei Wochen) Zersetzungen des empfindlichen Polysaccharids und Undichtigkeiten an den Membranen Fehler verursachen können, die eine zu geringe Steighöne zufolge haben, und so eine zu hohe Teilchengröße ergeben, wurde die von H. Zymm und I. Myerson[6]) angegebene Apparatur verwendet. Bei Benutzung

[5]) Liebigs Ann. Chem. **578**, 194 (1952).
[6]) Am. Soc. **68**, 911 (1946).

der dynamischen Methode von R. Fuoss und D. Mead[7]) ließen sich die Messungen in 3 Stunden durchführen. Dabei erhielten wir Werte von 40 Fructoseeinheiten. Nach dem analytischen Befund, den Löslichkeitseigenschaften und dem Verhalten bei der Papierchromatographie halten wir diesen Wert für den wahrscheinlichsten.

Der in der üblichen Weise hergestellte Methyläther drehte $[\alpha]_D^{20} = -57{,}0^0$ (Chloroform, c = 1). Die Produkte der hydrolytischen Spaltung wurden nach der Methode von H. H. Schlubach und A. Heesch[8]) an einer Silicagel-Säule getrennt. Aus 1,2476 g Spaltgemisch wurden so erhalten:

Dimethyl-fructose	34,4 mg
Trimethyl-fructose	1170,2 mg
Tetramethyl-fructose	38,9 mg

oder, umgerechnet auf Fructose: 29,7 mg : 949 mg : 29,8 mg oder 1:31,85:1,003, abgerundet 1:32:1. Die Zahlen lassen die hohe Genauigkeit erkennen, mit welcher jetzt bei Anwendung der erwähnten Methode die Bausteinanalyse durchgeführt werden kann. Di- und Tetramethyl-fructosen treten in äquivalenten Mengen auf, aus dem Verhältnis der Komponenten ergibt sich ein Mindestmolekulargewicht von 34 Fructoseeinheiten, was mit den nach Zymm und Myerson erhaltenen Werten befriedigend übereinstimmt.

Die Tetramethyl-fructose erwies sich als die 1,3,4,6-Tetramethyl-fructo-furanose, die Trimethyl-fructose als die 1,3,4-Trimethyl-fructo-pyranose, die Dimethyl-fructose ist nach Laidlaw und Reid wahrscheinlich die 3,4-Dimethyl-fructo-pyranose.

Die gefundenen Werte lassen das Polyfructosan dem Phlein sehr ähnlich, wenn nicht mit ihm identisch erscheinen. Wie jedoch nachgewiesen wird (vgl. die folgende Arbeit) ist es von dem letzteren deutlich verschieden. Wir schlagen deshalb für das aus Lolium perenne isolierte höchstmolekulare Polysaccharid den Namen Loliin vor.

Unsere Ergebnisse weichen von denjenigen der englischen Forscher in den folgenden Punkten ab:

1. Die Drehung unserer Verbindung betrug $[\alpha]_D^{20} = -47{,}7^0$ gegenüber $[\alpha]_D^{19} = -46^0$, diejenige unserer Acetylverbindung $[\alpha]_D^{20} = +20{,}7^0$ gegen $+19^0$.

2. Die von uns gemessenen Molekulargewichte liegen höher. Sie betragen mindestens 34 gegenüber 20—30 Fructoseeinheiten.

[7]) J. phys. Chem. **47**, 59 (1943).
[8]) Liebigs Ann. Chem. **572**, 114 (1951).

3. Wir finden keine Glucose gegenüber 2% der englischen Forscher. Nach der von ihnen bei 70° durchgeführten Säurehydrolyse finden Laidlaw und Reid eine Enddrehung von $[\alpha]_D^{70} = -83°$, wir erreichten unter den gleichen Bedingungen eine solche von −89°, bei der Spaltung bei 20° sogar von −96°. Der tiefere Wert unserer Drehung und der fehlende Glucosegehalt sprechen dafür, daß das Präparat der englischen Forscher noch einen geringen Gehalt eines positiver drehenden Glucosans enthielt. Hierfür spricht auch ihr Befund, daß 0,4% einer Tetramethyl-aldose, sehr wenig Trimethyl-aldose und 0,4% Dimethyl-aldose festzustellen waren. A. Palmer[9]) hat gezeigt, daß auch reinste Methylfructosen bei der Behandlung mit Hypojodit geringe Aldosewerte geben. Die von Laidlaw und Reid geäußerte Ansicht, daß Glucose in rohrzuckerartiger Bindung die eine Endgruppe des Loliins bildet, würde ein Verhältnis von Tetramethyl-fructose zu Tetramethyl-glucose von 1:1 erfordern. Gefunden wurde aber ein solches von 10:1. Die von uns gemachte Feststellung, daß es mit Sicherheit ein glucosefreies Loliin gibt, macht diese Hypothese vollends hinfällig.

Über die Konstitution des Loliins vergleiche die folgende Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Darstellung des Loliins

60 kg Weidelgras wurden am 28. Mai 1951 aus einer Reinkultur geerntet. 4 Stunden nach dem Schnitt wurde das Gras gehäckselt, sogleich in siedenden 75-proc. Alkohol eingetragen und 30 Min. am Rückfluß gekocht. Die Extrakte wurden heiß koliert, der Rückstand abgepreßt, die Filtrate im Vakuum-Schnellverdampfer zum Syrup eingeengt und dieser durch Zusatz von etwas Toluol keimfrei gehalten. Die Trockensubstanz des Grases betrug 20,7%, der Stickstoffgehalt 1,5%, entspr. 9% Eiweiß. Die Hauptmenge des letzteren wurde durch basisches Bleiacetat entfernt. Aus der so erhaltenen wässerigen Lösung wurde das Loliin durch 95-proc. Alkohol ausgefällt. Es wurden so 1160 g Roh-Loliin, entsprechend 1,9% des Frischgewichtes und 9,7% des Trockengewichtes des verarbeiteten Grases erhalten. Die mittlere Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = -24°$ (Wasser, c = 1), der Stickstoffgehalt 0,33%, der Reduktionswert nach Bertrand, auf Fructose bezogen, 6,5%. Die weitere Reinigung wurde durch fraktionierte Fällung der wässerigen Lösungen mit Alkohol vorgenommen. Schon nach einer viermaligen Wiederholung war die Drehung auf −44° gesunken. Aus 100 g Substanz wurden so 60 g gereinigtes Loliin gewonnen, dessen Stickstoffgehalt auf 0,094%, dessen Reduktionswert auf 0,085% gesunken war.

Die papierchromatographische Kontrolle der Fraktionen erfolgte in der Weise, daß 3-proc. Lösungen hergestellt und von diesen 0,003 ccm auf die Startlinie des Papiers (Schleicher und Schüll 602 h:p) aufgetragen wurden. Entwickelt wurde

[9]) Biochem. J. **48**, 381 (1951).

mit n-Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:5 mit einer Laufzeit von 240 Stunden. Als Sprühreagentien dienten 0,4-proc. salzsaure alkoholische Naphtoresorcin-Lösungen und solche von Anilinphthalat nach Partridge zum Glucosenachweis.

Acetyl-loliin

Das vorgereinigte Loliin wurde in der üblichen Weise mit 96,5% Ausbeute bei 20° anacetyliert und durch eine Nachacetylierung der theoretische Wert von 44,8% Acetyl erreicht. Die Acetylverbindung wurde in Chloroform gelöst und fraktioniert mit Alkohol gefällt. Nach 10 Umfällungen waren die Drehungen der Hauptmenge und der Mutterlauge gleich geworden und betrugen dann $[\alpha]_D^{20} = +20{,}8°$ (Chloroform, c = 1).

Loliin

Das nach Zemplén aus der Acetylverbindung erhaltene Polysaccharid wurde zweimal durch Umfällung mit Alkohol gereinigt. Die Drehungen der Hauptmenge und Mutterlauge betrugen dann übereinstimmend $[\alpha]_D^{20} = -47{,}7°$ (Wasser, c = 1). Zur Entfärbung wurde eine wässerige Lösung durch eine 70 cm hohe Säule von Duolit S 30 geschickt. Die Verbindung reduzierte Fehlingsche Lösung nicht. Die Halbumsatzzeit der Säurehydrolyse unter Normalbedingungen betrug nach dem Reduktionswert 231 Min., nach der Drehung 330 Min. Die Drehung erreichte nach 1496 Min. einen Endwert von $[\alpha]_D^{20} = -96{,}0°$. Der Aldosewert wurde nach Auerbach-Bodländer bestimmt. Die Differenz des Verbrauches von Thiosulfat zwischen dem für das Hydrolysat gefundenen Wert und demjenigen einer gleichartig behandelten Fruetoselösung äquivalenter Konzentration ergab die folgenden Zahlen:

Minuten	300	490	1630
ccm Thiosulfat	0	0	0,03
% Aldosen	0	0	0,70

Zur weiteren Bestätigung des Fehlens von Glucose wurde eine 10-proc. Lösung eines vollständigen Hydrolysates und daneben zum Vergleich eine ebenso 10-proc. Lösung einer Mischung von 99% Fructose mit 1% Glucose auf der Startlinie eines Papierchromatogrammes angesetzt. Während in der Vergleichslösung Glucose mit Anilinphtalat nachgewiesen werden konnte, fiel die Prüfung bei dem Hydrolysat negativ aus.

Bei der kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmung wurde gefunden:

a) Loliin in Wasser: 0,2000 g in 10 g: $\Delta t = 0{,}015$; M = 2480, entspr. 15 FE;

b) Acetylverbindung in Benzol: 0,5914 g in 17,572 g: $\Delta t = 0{,}035°$; M = 4900, entspr. 17 FE;

c) Acetylverbindung in Bromoform: 0,3876 g in 57,5 g: $\Delta t = 0{,}021°$; M = 4650, entspr. 16 FE.

Bei der osmometrischen Teilchenbestimmung nach G. V. Schulz wurde gemessen:

Konz. g/l	2,016	4,032	6,040	8,064
Steighöhe in cm . . .	3,10	5,35	5,30	7,80
p/c	1,49	1,41	0,85	0,90

Durch graphische Extrapolation p/c für $c \to 0$: 1,85 und M = 13200, entspr. 83 FE. Die Meßdauer betrug 14—21 Tage.

Die osmometrische Teilchenbestimmung nach der dynamischen Methode und in dem Apparat von Zymm und Myerson wurde unter Verwendung von Ultra-Cella-Filtern „Allerfeinst" Nr. 1000 durchgeführt. Die Osmometer wurden in einem Brutschrank auf 20° gehalten. Die Einstellung der Steighöhen erfolgte mittels einer Gummikappe mit Schraubenquetschhahn, die auf der Einfüllkapillare des Osmometers befestigt war. Zum Ablesen der Steighöhe diente ein verschiebbarer Maßstab, dessen Nullpunkt auf den unteren Meniskus der Vergleichskapillare eingestellt war. Die Zeitdauer dieser Messungen betrug 3 bis 4 Stunden.

Konz.	2,083	4,160	8,332
Steighöhe in cm	7,4	13,5	22,6
p/c	3,43	3,14	2,63

Durch graphische Extrapolation p/c → 0:3,72; M = 6500, entspr. 40 FE.

Methyl-loliin

Das Loliin wurde in der üblichen Weise mit Dimethylsulfat und Natronlauge methyliert. Nach einer einmaligen Nachmethylierung mit Silberoxyd und Jodmethyl wurde der berechnete Methoxylgehalt von 45,6% erreicht. Ebenso wurde wie üblich das Methyl-loliin mit alkoh. Oxalsäure gespalten und aufgearbeitet. Die Trennung der Spaltstücke erfolgte an einer 40 × 1,7 cm-Säule von Silicagel, das nach J. D. Bell[10]) hergestellt war. Die Entwicklung wurde nach H. H. Schlubach und A. Heesch[8]) mit Chloroform durchgeführt. Die Dimethyl-fructose hatte sich dann in einer 1 cm hohen Schicht am Kopf der Säule angesammelt. Nach einem leeren Zwischenraum von 12 cm folgte die Trimethylfructose, die Tetramethyl-fructose war vollständig durchgewaschen. Die oberen 4 cm der Säule und der Mittelteil wurden getrennt mit Wasser eluiert. Aus vier Säulen wurden zusammen erhalten:

Dimethyl-fructose: 0,0344 g; Trimethyl-fructose: 1,1702 g; Tetramethyl-fructose: 0,0389 g.

Umgerechnet auf Fructose: 29,7:949:29,8 oder 1:31,85:1,003, abgerundet: 1:32:1.

Tetramethyl-fructose: $[\alpha]_D^{20} = +31{,}2°$ (Wasser, c = 1); $[\alpha]_D^{20} = +18{,}2°$ (Chloroform, c = 1); $n_D^{20} = 1{,}4512$; OCH_3 52,3%.

Trimethyl-fructose: Schmp. 75°; $[\alpha]_D^{20} = -56{,}0°$ (Wasser, c = 1); $[\alpha]_D^{20} = -24{,}7°$ (Methanol, c = 1); OCH_3 41,6%.

Dimethyl-fructose: $[\alpha]_D^{20} = -44{,}0°$ (Wasser, c = 1); $[\alpha]_D^{20} = -24{,}6°$ (Methanol, c = 0,6); $n_D^{20} = 1{,}4892$; OCH_3 29,5%.

[10]) J. chem. Soc. (London) **146**, 473 (1944).

Untersuchungen über Polyfructosane XXXIII[1]): Über das Phlein II[2]) Die Invertinspaltung der Polyfructosane

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Klaus Holzer*

(Mit 6 Figuren im Text)

Zwischen dem von uns aus Lolium perenne gewonnenen Loliin und dem vor 12 Jahren aus Phleum pratense isolierten Phlein besteht eine große Ähnlichkeit. Um mit Sicherheit entscheiden zu können ob die beiden Verbindungen identisch sind, hat sich eine Neubestimmung der Eigenschaften des Phleins unter Zuhilfenahme der jetzt zur Verfügung stehenden genaueren analytischen Methoden als notwendig erwiesen. Von der früheren Untersuchung her standen uns noch einige wenige Gramme des Phleins und seiner Acetylverbindung zur Verfügung. Die Drehung des ersteren wurde übereinstimmend mit $[\alpha]_D^{20} = -50{,}0^0$ (Wasser, c = 1) gemessen. Der Reduktionswert nach Bertrand betrug 0,1%, ist also zu vernachlässigen. Für die Halbumsatzzeit unter Normalbedingungen wurde nach dem Reduktionswert 231 Min. (früher 235 Min.), nach der Drehung 330 Min. gefunden. Der Aldosewert blieb während der ersten 7 Stunden Null und stieg nach 24 Stunden auf 0,66%, war also ebenfalls zu vernachlässigen. Das Endprodukt der Säurehydrolyse unter Normalbedingungen ergab bei der papierchromatographischen Prüfung (vgl. Loliin) nur Fructose. Kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen der Acetylverbindung führten übereinstimmend mit den früheren Befunden zu Teilchengrößen von 15 bis 17 Fructoseeinheiten. In dem Apparat von Zymm und Myerson wurden osmometrisch Teilchen mit 56 Fructoseeinheiten gemessen, ein Wert, der mit dem analytischen Befund der Bausteinanalyse von 50 Einheiten befriedigend übereinstimmt. Die bei $[\alpha]_D^{20} = -57{,}7^0$ (Chloroform, c = 1) drehende Methylverbindung ergab bei der hydrolytischen Spaltung ein Gemisch von Methylfructosen, das, an einer Silicagel-Säule chromatographisch getrennt, sich in die folgenden Komponenten aufteilen ließ:

Dimethyl-fructose	18,5 mg
Trimethyl-fructose	937,0 mg
Tetramethyl-fructose	20,6 mg

Umgerechnet auf Fructosen ergibt sich ein Verhältnis von 16,0:759:15,7 oder 1:47,5:0,98, abgerundet 1:48:1. Auch beim

[1]) XXXII. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **578**, 207 (1952).
[2]) I. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **544**, 101 (1940).

Phlein treten also Dimethyl- und Tetramethyl-fructose im äquivalenten Verhältnis auf. Die letztere war bei der früheren Methode der Trennung durch fraktionierte Destillation infolge ihrer geringen Menge und ihrer Flüchtigkeit der Beobachtung entgangen. Der Anteil an Dimethyl-fructose betrug 1,9% in guter Übereinstimmung mit dem früher gefundenen Wert von 1,6%. Er war damals als eine Folge einer unvollständigen Methylierung angesehen worden. Aus dem Verhältnis der Spaltprodukte ergibt sich eine Teilchengröße von mindestens 50 Fructoseeinheiten. Die drei Methylfructosen erwiesen sich als die 1.3.4.6.-Tetramethylfructose, die 1.3.4.-Trimethyl- und wahrscheinlich die 3.4.-Dimethyl-fructose.

Nachstehend werden die beim Loliin und Phlein gefundenen Werte nebeneinander gestellt:

	$[\alpha]_D^{20}$	$[\alpha]_D^{20}$ Acetylverb.	Methylverb.	Fructose-Einheiten	Komponenten	Löslichkeit
Loliin . . .	—47,7°	+20,7°	—57,0°	40	1:32:1	löslich
Phlein . . .	—50,0°	+20,7°	—57,7°	56	1:48:1	wenig lösl.

Wie ersichtlich, sind die Unterschiede zwischen den beiden Verbindungen keine erheblichen. Das Phlein ist dem Loliin analog gebaut, es unterscheidet sich von ihm lediglich durch ein um etwa 50% höheres Teilchengewicht. Dies wirkt sich u. a. auf die Drehungen und die Wasserlöslichkeit aus.

Ein deutlicher Unterschied tritt aber auch im Verhalten gegenüber Invertin in Erscheinung. Nach der Theorie von R. Weidenhagen[3]) sollte bei sonst gleicher Konstitution das Verhältnis der Spaltungsgeschwindigkeiten demjenigen der Teilchengrößen entsprechen. Da die Spaltung mit gewöhnlichen Hefeautolysaten recht langsam verläuft, wurde ein nach Weidenhagen standardisiertes Invertinkonzentrat = „Merck" verwendet. Es enthält 55—60 Einheiten in 100 ccm. Die Spaltung wurde bei 20° und dem für die Wirkung der β-h-Fructosidase optimalen[4]) p_H von 4,7 durchgeführt, die Konzentration in Analogie zu den von H. Knoop für die Säurehydrolyse gewählten Bedingungen so bemessen, daß $^1/_{10}$ Mol zu spaltender Bindungen in 1 l enthalten waren, also 16,204 g/l oder 0,8102 g in 50 ccm. Wie aus Figur 1 hervorgeht, verhalten sich die Halbumsatzzeiten der Invertinspaltung des Loliins und Phleins wie 530:990 Minuten.

Da 2 ccm Enzymlösung angewandt wurden und als „Zeitwert" die Zeit angenommen wird, in der 1 ccm Enzymlösung eine 50-proc. Spaltung herbeiführt, ergeben sich als Zeitwerte für das Loliin und Phlein 1060 und 1980 Minuten. Der Zeitwert der Invertinspaltung bildet also ein weiteres wertvolles Hilfsmittel um feine

[3]) Sammlung chem. techn. Vorträge (Ahrens) **12** (1932).
[4]) R. Weidenhagen, Erg. Enzymforschung **1**, 166 (1932).

Unterschiede zwischen den verschiedenen Polyfructosanen feststellen zu können. Für das Sitosin der Weizenähren wurde ein Zeitwert von 960 Minuten, für das Aigilopsin der Haferähren ein solcher von 880 Minuten gemessen.

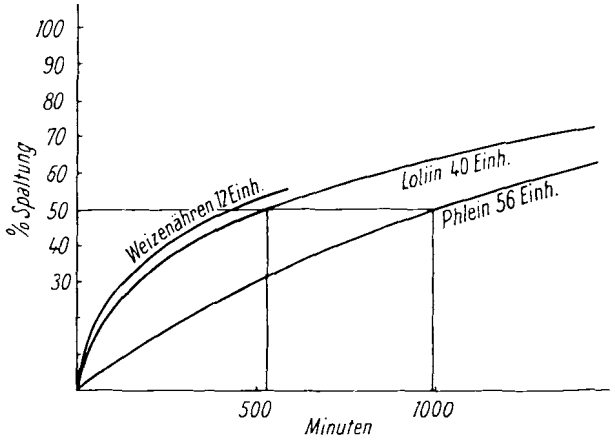


Fig. 1

Aber auch in anderer Hinsicht hat sich die Invertinspaltung als aufschlußreich erwiesen. Bei allen bisher untersuchten Polyfructosanen hatte sich bei der Säurehydrolyse unter Normalbedingungen eine niedrigere Halbumsatzzeit nach dem Reduktionswert als nach der Drehung ergeben. Wie aus Figur 2 zu ersehen ist, ist dies auch beim Loliin und Phlein der Fall.

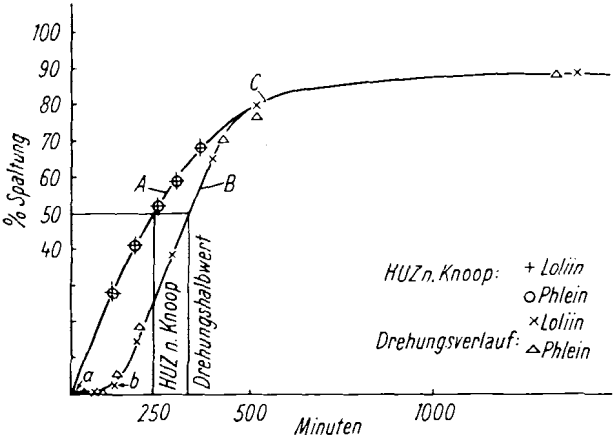


Fig. 2

Für den Drehungsverlauf ist es charakteristisch, daß die Drehung eine gewisse „Anlaufzeit" konstant bleibt, um dann rasch anzusteigen.

Ganz anders ist der Gang der Zunahme der Reduktionswerte und der Drehungsänderung bei der Invertinspaltung. Wie aus Fig. 3 ersichtlich, verlaufen beide streng parallel, man erhält aus beiden Meßreihen nur eine Halbumsatzzeit.

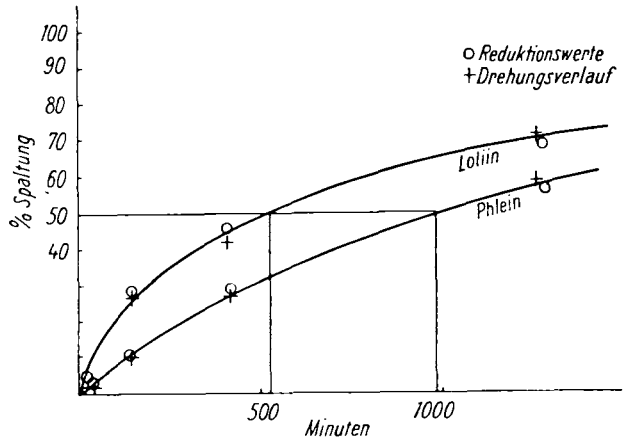


Fig. 3

Der Mechanismus der Hydrolysen nach den beiden Methoden ist also ein verschiedener. Er läßt sich auch hinsichtlich der dabei gebildeten Spaltstücke durch Papierchromatogramme verfolgen. Wie aus Fig. 4 zu erkennen ist, wird bei der Invertinspaltung sofort die tiefdrehende Fructose in Freiheit gesetzt, während das Loliin und Phlein in der Hauptsache unverändert bleiben. Erst in einem späteren Stadium treten Spaltstücke von der Größenordnung eines Di- und Trisaccharides auf, die dann im weiteren Verlauf ebenfalls zu Fructose hydrolysiert werden.

Bei der Säurespaltung dagegen erscheint Fructose erst verhältnismäßig spät (Fig. 5). Zunächst findet eine Aufsplitterung der Molekel in

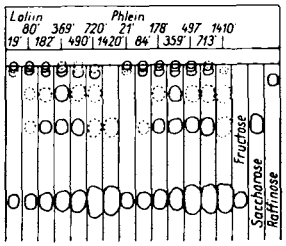


Fig. 4

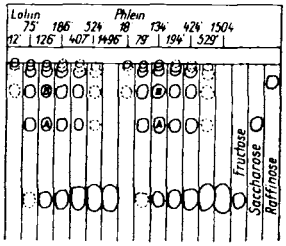


Fig. 5

größere Bruchstücke statt, deren Drehung von denjenigen des Loliins und Phleins wenig verschieden ist, aber, wie von H. H. Schlubach, H. Knoop und M. Y. Liu[5]) beim Irisin festgestellt wurde, eine positivere ist als diejenige ihrer Muttersubstanz. Später erscheinen die gleichen Di- und Trisaccharide wie bei der Invertinspaltung.

Bezeichnet man die Flecke auf dem Papierchromatogramm, wie R. Dedonder[6]) dies beim Inulin getan hat, vom Fructosefleck ansteigend mit A, B, C usw. so haben beim Loliin und Phlein bei der Säure- wie bei der Invertinspaltung die Flecke A und B die gleichen R_f-Werte. Fleck A ist aber nicht identisch mit Rohrzucker. Denn sein R_f-Wert ist ein wenig größer als derjenige des letzteren. Es konnte auch in ihm mit Anilinphtalat nicht eine Spur von Glucose nachgewiesen werden. Es handelt sich hier also um ein Difructoseanhydrid oder eine Difructose. Die Verbindung hat die gleiche Laufzeit wie das Difructoseanhydrid von H. H. Schlubach und C. Behre[7]) ist aber von diesem verschieden, da es im Gegensatz zu dem letzteren im weiteren Verlauf der Hydrolyse leicht zu Fructose aufgespalten wird.

Das Auftreten dieses Difructose-anhydrids oder der aus diesem hervorgegangenen Difructose ist nun für die Beurteilung der Konstitution des Loliins und Phleins von Bedeutung. Von H. H. Schlubach und Mitarbeitern ist für die Mehrzahl der von ihnen näher untersuchten Polyfructosane eine Ringstruktur angenommen worden, da sie Fehlingsche Lösung nicht reduzieren, außerdem z. T. stark verzweigt sind. Da das Loliin aus mindestens 34, das Phlein aus 50 Fructoseresten aufgebaut ist und beide kaum verzweigt sind, ist es unwahrscheinlich, daß es sich bei diesen Verbindungen ebenfalls um Ringsysteme handelt, da die Wahrscheinlichkeit der Bildung derartig großer Ringe eine geringe ist. Bei Annahme einer offenen Kette und Berücksichtigung der Tatsache, daß Fehlingsche Lösung nicht reduziert wird, also keine freien Endgruppen vorhanden sind, ergibt sich das vorstehende Bild für die Konstitution des Loliins und Phleins (Fig. 6).

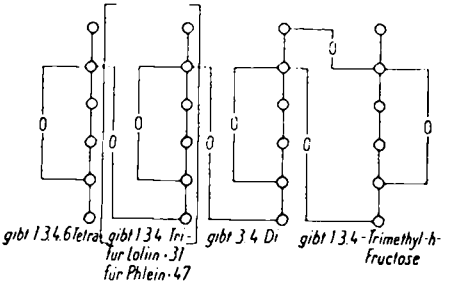


Fig. 6

[5]) Liebigs Ann. Chem. **511**, 149 (1934).
[6]) C. R. **232**, 1134, 1442 (1951).
[7]) Liebigs Ann. Chem. **503**, 16 (1933).

Das eine Kettenende ergibt die Tetramethyl-fructose, das vorletzte Glied des anderen Endes die Dimethyl-fructose. Zusammen mit dem letzten Glied dieses Kettenendes führt es zur Bildung des Difructoseanhydrids, das bei der Säure- und Invertinspaltung beobachtet wurde. Die Theorie des Aufbaues von Polyfructosanen durch „Transfructosidation" wie sie von J. Edelmann und J. S. D. Bacon[8]), K. Wallenfels und E. Bernt[9]) sowie R. Dedonder[6]) entwickelt wurde, läßt sich auf die Bildung dieser Verbindungen übertragen, indem man nicht Saccharose als das Anfangsglied annimmt, auf welche enzymatisch weitere Fructosereste übertragen werden, sondern ein Difructoseanhydrid. Da die furanoide Bindung der Fructosereste hierbei in der 2.6-Stellung erfolgt, kann man bei diesem Vorgang an eine Beteiligung der 6-Fructose-phosphorsäure, des Neuberg-esters, denken.

Schließlich lassen sich das Loliin und Phlein gut in die von H. H. Schlubach und Q. Ketu Sinh für die Verbindungen des Phleintyps aufgestellten Regeln einreihen, wonach die Differenz A—K zwischen den Drehungen der freien Polyfructosane und denjenigen ihrer Acetylverbindungen um so größer ist, je größer der Prozentsatz der gefundenen Trimethyl-fructose und je größer das Molekulargewicht ist. Jetzt kommt hinzu: Je größer der Zeitwert der Invertinspaltung ist.

	A—K	% Trimethyl-fructose	Zeitw.	Teilchengröße
Phlein	71	96	1908	50
Loliin	68	94	1060	34
Avenarin.	48	71	—	7
Aigilopsin	40	60	900	5
Pyrosin	39	60	—	5
Secalin	41	50	—	4

Die unter 10 liegenden Werte für die Teilchengrößen sind als unsicher anzusehen, sie sind möglicherweise zu verdoppeln oder zu verdreifachen. Das Verhältnis der Größenordnungen bleibt aber bestehen.

Beschreibung der Versuche

Molekulargewichtsbestimmungen

a) *Kryoskopisch.* 0,1611 g Acetyl-phlein in 17,572 g Benzol.
$\Delta t = 0{,}010°$; M = 4650, entspr. 16 FE.

[8]) Biochem. J. **47**, XIII (1950); **49**, 529 (1951).
[9]) Angew. Chem. **64**, 28 (1952)

b) *Osmometrisch nach G. V. Schulz.*

Konz.	2,016	4,032	6,048	9,064
Steighöhe in cm . .	2,60	4,28	5,48	7,10
p/c	1,25	1,025	0,88	0,85

p/c für $c \to 0$: 1,20; M = 20000 entspr. 120 FE.

c) *Osmometrisch nach* Zymm *und* Myerson.

Konz.	1,740	3,480	6,960
Steighöhe in cm . .	4,5	8,1	12,8
p/c	2,50	2,25	1,78

p/c für $c \to 0$: 2,74; M = 9000 entspr. 56 FE.

Invertinspaltungen des Loliins und Phleins

a) *Loliin.* 0,8102 g Loliin wurden in 5 ccm Wasser gelöst, 10 ccm Acetatpuffer (p_H 4,7) und 2 ccm Invertinkonzentrat „Merck" zugegeben, sofort auf 50 ccm aufgefüllt und bei 20° aufbewahrt. Der Blindwert des Enzyms wurde berücksichtigt.

Min.	0	20	150	410	1290	2700
spez. Drehung .	—44,0	45,2	60,2	68,0	85,3	90,0
%Spaltung . .	0	2,0	27,3	40,8	70,5	78,3

Halbumsatzzeit 530 Min.; Zeitwert 1060 Min.

Min.	0	20	150	410	1290	2700
mg Cu	0	7,85	46,0	71,8	107,2	117,5
mg Fructose . .	0	4,2	25,5	39,5	60,0	65,5
%Spaltung . .	0	4,75	28,8	44,6	67,8	75,1

b) *Phlein.* Ansätze wie beim Loliin.

Min.	0	20	150	410	1290	2700
spez. Drehung .	—46,5	47,5	53,3	62,0	78,5	83,7
%Spaltung . .	0	1,8	11,6	27,7	57,2	66,5

Halbumsatzzeit 990 Min.; Zeitwert 1980 Min.

Min.	0	20	150	410	1290	2700
mg Cu	0	3,5	17,2	45,5	88,7	108,5
mg Fructose . .	0	2,3	9,7	25,3	49,5	60,7
%Spaltung . .	0	2,6	10,9	28,5	55,8	68,3

Zur papierchromatographischen Untersuchung wurden Proben von 5 ccm entnommen, kurz aufgekocht und rasch wieder abgekühlt. Die Ionen der Pufferlösung wurden mit Amberlit IR 100 und IRA 400 entfernt, indem je 3 g der Austauscher hinzugefügt, kurze Zeit geschüttelt und filtriert wurde. Aus dem Rückstand des i. V. eingedampften Filtrates wurde eine 10-proc. wäßrige Lösung hergestellt und von dieser 0,003 ccm auf die Startlinie des Papiers (Schleicher und Schüll 602 h:p) aufgesetzt. Entwickler: n-Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:5. Laufzeit 72 Stunden. Sprühreagenz Naphthoresorcin/HCl.

Untersuchungen über Acetylene VII[1]). Die Einwirkung der Peressigsäure auf α-Acetylen-alkohole und -glykole

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Volker Franzen*

Vor kurzem ist von uns über die Einwirkung von Persäuren auf Acetylenkohlenwasserstoffe berichtet worden. Wir hatten gefunden, daß ganz allgemein diese Verbindungen von Persäuren weit langsamer angegriffen werden als die entsprechenden Äthylenkohlenwasserstoffe. Außerdem hatte sich eine weitgehende Strukturabhängigkeit der Reaktionsfähigkeit ergeben. Die nähere Untersuchung des Mechanismus der Umsetzung hatte zwei verschiedene Wege erkennen lassen: Entweder findet eine Spaltung an der Dreifachbindung statt unter Bildung der entsprechenden Carbonsäuren, oder aber es tritt eine eigenartige Umlagerung ein, die unter Verlust eines Kohlenstoffatoms zu verzweigten Carbonsäuren als Endprodukten führt.

Es erhob sich die Frage, ob die Einwirkung von Peressigsäure auf α-Acetylen-alkohole und -glykole einen ähnlichen Verlauf nimmt.

Allgemein sei vorausgeschickt, daß hierbei eine reine, destillierte, schwefelsäurefreie Peressigsäure zum Einsatz gelangen muß, da ein Gemisch von Wasserstoffperoxyd, Essigsäure und Schwefelsäure, wie es mit Vorteil bei den Olefinen angewandt wird[2]), die Bildung der Acetylverbindungen der Acetylen-alkohole und -glykole begünstigt, die, wie früher gefunden wurde, wesentlich langsamer reagieren als die freien Hydroxylverbindungen. Die Acetylenalkohole verbrauchen im allgemeinen 2,2 Mol Persäure, die Glykole mehr als 3 Mol. Wie früher wurden alle Reaktionen bei $+45^0$ durchgeführt.

Als erstes Beispiel eines α-Acetylen-alkohols sei das Verhalten des 1-Phenyl-heptin-1-ol-3 beschrieben. Nach dem Abklingen des Verbrauches der Peressigsäure und Abdestillation der Essigsäure wurde der Rückstand mit Methanol-Salzsäure verestert. Die ausgeschiedenen Kristalle schmolzen bei 102^0, ihre Zusammensetzung entsprach der Formel $C_{14}H_{20}O_4$. Das kryoskopisch bestimmte Molekulargewicht und die Verseifungszahl betrugen übereinstimmend 250. Es handelt sich also um den Methylester einer Monocarbonsäure. Eine Carbonylverbindung lag nicht vor, da Dinitro-phenylhydrazin kein Hydrazon bildete. Die Schwerlöslichkeit ließ auf eine Glykolgruppe schließen. Da der Angriffspunkt der Persäure aller Wahrscheinlichkeit nach die Acetylenbindung gewesen war, und das eine ihrer beiden Kohlenstoffatome hierbei die Carboxylgruppe

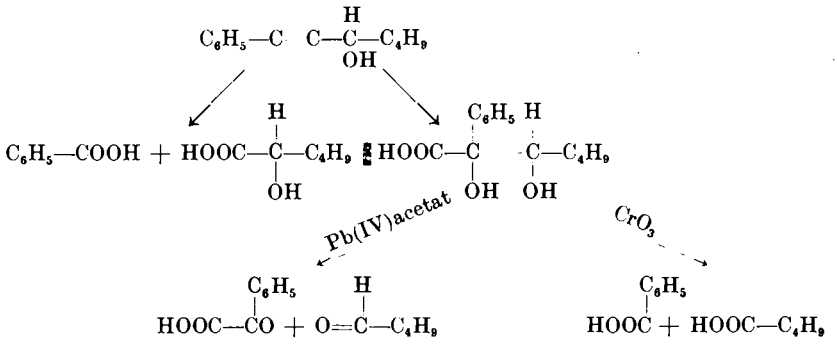
[1]) VI. Mitt. Liebigs Ann. Chem. **577**, 60 (1952).
[2]) D. Swern, Am. Soc. **69**, 1602 (1947).

geliefert hatte, sollte die neu entstandene Hydroxylgruppe neben der ursprünglich vorhandenen stehen, also ein α-Glykol gebildet sein. In der Tat wurde ein Mol Bleitetraacetat verbraucht und aus dem Reaktionsprodukt das Dinitrophenylhydrazon des Methylesters der Phenylglyoxylsäure erhalten. Das zweite zu erwartende Spaltstück, der Valeraldehyd, wurde absichtlich i. V. verjagt, um die Bildung eines Gemisches von zwei Dinitrophenyl-hydrazonen zu vermeiden. Bei der Chromsäureoxydation wurden Benzoesäure und Valeriansäure erhalten. Der oxydative Abbau führt also zu dem Ergebnis, daß die Verbindung $C_{14}H_{20}O_4$ der Methylester der α-Phenyl-β-n-butyl-glycerinsäure ist.

Der nicht kristallisierte Anteil der Einwirkung der Peressigsäure auf das 1-Phenyl-heptin-1-ol-3 wurde zur Verseifung eines etwa vorhandenen Oxyesters mit Bicarbonat behandelt. Der hierbei unverseift gebliebene Anteil erwies sich als reiner Benzoesäureester. Aus der Bicarbonatlösung wurde die α-Oxycapronsäure als zweites Spaltstück isoliert.

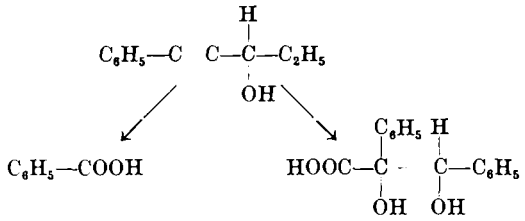
Ebenso wie dies bei den Acetylenkohlenwasserstoffen beobachtet war, laufen bei der Einwirkung von Peressigsäure auf Acetylenalkohole zwei Reaktionen nebeneinander her: Einmal findet eine Spaltung an der Dreifachbindung statt und weiter tritt die eigenartige, zuerst von uns festgestellte Umlagerung ein. Anders als bei den Acetylenkohlenwasserstoffen tritt aber kein Verlust eines Kohlenstoffatoms ein, es wird eine α,β-disubstituierte Glycerinsäure als Endprodukt erhalten. Verbindungen dieser Bauart waren bisher synthetisch nicht zugänglich.

Die Gesamtreaktion läßt sich durch das folgende Formelbild wiedergeben:

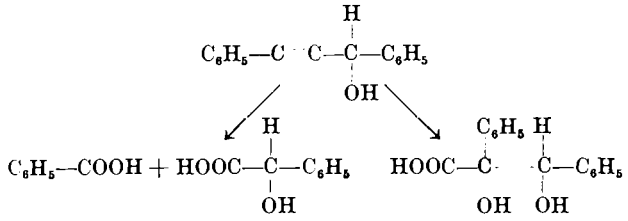


In analoger Weise wurde der Verlauf der Einwirkung von Peressigsäure auf das 1-Phenyl-pentin-1-ol-3 verfolgt. Wir erhielten

hier ebenfalls einen kristallisierten Methylester von der Zusammensetzung $C_{12}H_{16}O_4$ und dem Molekulargewicht 215. Aus den Oxydationsprodukten mit Bleitetraacetat und Chromsäure ergab sich die Konstitution eines Methylesters der α-Phenyl-β-äthyl-glycerinsäure. Daneben konnte Benzoesäure isoliert werden. Der Verlauf ist also der gleiche wie bei dem 1-Phenyl-heptin-1-ol-3:



Als weiteres Beispiel haben wir die Einwirkung von Peressigsäure auf das 1,3-Diphenyl-propin-1-ol-3 untersucht. Hier wurde ein Ester vom Schmp. 168° und der Zusammensetzung $C_{16}H_{16}O_4$ erhalten. Nach dem Ergebnis der Oxydation liegt der Ester der α,β-Diphenyl-glycerinsäure vor. Außerdem wurden Benzoesäure und Mandelsäure festgestellt.



Die Reaktion verläuft also in allen drei Fällen nach dem gleichen Schema: Neben der Spaltung an der Dreifachbindung tritt eine Umlagerung unter Bildung α,β-disubstituierter Glycerinsäuren ein.

Wesentlich anders wirkt Peressigsäure auf α-Acetylen-glykole ein.

Beim 1,4-Diphenyl-butin-2-diol-1,4 wurde neben Benzoesäure als Hauptprodukt mit 20% eine neutrale Verbindung erhalten, die sich als Dibenzoyl-acetylen erwies. Für den Verbleib der beiden Kohlenstoffatome, die bei der Oxydation zu Benzoesäure abgespalten wurden, ließ sich kein Anhaltspunkt gewinnen. Der hohe Verbrauch an Persäure läßt darauf schließen, daß sie zu Kohlendioxyd abgebaut wurden. Mandelsäure konnte trotz sorgfältigen Suchens nicht gefunden werden. Während sonst sekundäre Hydroxylgruppen durch Persäuren nicht angegriffen werden, werden sie hier

zu Carbonylgruppen oxydiert. Daß aber das so gebildete Dibenzoyl-acetylen nicht weiter zur Benzoesäure abgebaut wird, geht daraus hervor, daß reines Dibenzoyl-acetylen, auch bei wochenlanger Einwirkung, sich nicht mit Peressigsäure umsetzt. Dies entspricht unserer früheren Erfahrung, daß Octin-4-ol-3 mit Peressigsäure rasch, Octin-4-on-3 aber unmerkbar langsam reagiert.

Noch eigenartiger verläuft die Einwirkung von Peressigsäure auf das Di-cyclohexanol-acetylen. Hier wurde mit etwa 25% Adipinsäure erhalten, daneben mit 10% Pimelinsäure und die Cyclohexanol-carbonsäure. Der Reaktionsgang ist hier zu undurchsichtig, als daß ein Schema gegeben werden könnte.

Augenscheinlich ist das Verhältnis der beiden nebeneinander verlaufenden Reaktionen, wie sie auch bei den Acetylen-alkoholen deutlich in Erscheinung treten, stark abhängig von der Art der Substituenten an der Acetylenbindung. Wenn dieser, wie der Phenylrest, leicht wandern kann, überwiegt die Umlagerungsreaktion, andernfalls die Spaltung an der Acetylenbindung.

Beschreibung der Versuche

1. 1-Phenyl-heptin-1-ol-3

24,0 g Phenyl-heptinol wurden mit 35,0 g Peressigsäure in 290 g Eisessig versetzt und bis zur Beendigung der durch Titration kontrollierten Reaktion bei +45° gehalten. Nach Vakuumentfernung der Essigsäure, wurde der Rückstand mit methanolischer Salzsäure versetzt. Beim Einengen kristallisierte die Lösung. Die Kristalle schmolzen nach Reinigung aus Benzol und Methanol-Wasser bei 102°.

$C_{14}H_{20}O_4$	Ber.	C 66,67	H 7,94	Molgew.	252
	Gef.	» 66,84	» 7,90	»	249 (kryosk.), 253 (titriert)

Der nicht kristallisierte Anteil wurde 3 Stunden mit einer 5-proc. Bicarbonatlösung auf 70° erwärmt und die Lösung ausgeäthert. Der Ätherauszug ergab bei der Destillation in einer Ringspaltsäule nach E. Jantzen[3]) nur Benzoesäuremethylester vom Sdp. 52°/1 und $n_D^{20} = 1{,}5202$.

Aus der Bicarbonatlösung wurde nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure und Ätherextraktion eine Verbindung vom Schmp. 60° erhalten.

$C_6H_{12}O_3$	Ber.	C 54,55	H 9,09
	Gef.	» 54,37	» 9,28

Zur Spaltung der Säure $C_{14}H_{20}O_4$ wurden 0,8642 g in 30 ccm Eisessig gelöst und mit 1,82 g Blei(IV)-acetat in 200 ccm Eisessig versetzt. Die titrimetrisch verfolgte Reaktion war nach 15 Minuten beendet. Verbraucht wurden 1,28 g Blei(IV)-acetat, ber. für ein Mol: 1,29 g. Der nach dem Verdampfen des Eisessigs verbliebene und in Äther aufgenommene Rückstand ergab ein Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 174°.

$C_{15}H_{12}O_6N_4$	Ber.	C 52,33	H 3,50
	Gef.	» 52,17	» 3,69

[3]) Erscheint demnächst in Chemie-Ing.-Technik.

Zur Chromsäure-Oxydation wurde 1 g der Verbindung $C_{14}H_{20}O_4$ mit einer Lösung von 3,5 g Kaliumdichromat in 10 ccm Wasser und 6 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 15 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Hierbei trat starker Geruch nach Valeriansäure auf. Die beim Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle schmolzen bei 122° und gaben mit Benzoesäure keine Depression.

2. 1-Phenyl-pentin-1-ol-3

20 g Phenyl-pentinol wurden mit 3 Mol einer 12-proc. Peressigsäure versetzt und bis zur Beendigung der Reaktion bei +45° gehalten. Der nach dem Abdampfen des Eisessigs hinterbliebene und mit methanolischer Salzsäure veresterte Rückstand setzte Kristalle vom Schmp. 104° ab.

$C_{12}H_{16}O_4$	Ber.	C 64,30	H 7,14	Molgew.	224
	Gef.	» 64,33	» 7,17	»	212 (kryosk.), 215 (titriert)

Der nicht kristallisierte Anteil ergab bei der Destillation nur Benzoesäuremethylester.

0,3958 g der Verbindung $C_{12}H_{16}O_4$ wurden mit 100 ccm Eisessig versetzt, der 0,910 g Blei(IV)-acetat enthielt. Die Reaktion war nach 10 Min. beendet. Anstatt der für 1 Mol berechneten 0,796 g wurden 0,820 g verbraucht. Das aus dem Rückstand erhaltene Dinitro-phenyl-hydrazon vom Schmp. 174° war mit dem aus der Verbindung $C_{14}H_{20}O_4$ erhaltenen identisch.

Zur Chromsäure-Oxydation wurde 1 g der Verbindung $C_{12}H_{16}O_4$ mit einer Lösung von 3,5 g Kaliumdichromat in 10 ccm Wasser und 6 ccm konz. Schwefelsäure 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt.

Die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Kristalle erwiesen sich als Benzoesäure.

3. 1,3-Diphenyl-propin-1-ol-3

25,0 g Diphenylpropinol wurden mit 3 Mol einer 12-proc. Peressigsäurelösung bei +45° gehalten. Nach 7 Tagen war die Reaktion beendet. Die nach Verdampfen des Eisessigs ausgeschiedene und aus Benzol umkristallisierte Verbindung schmolz bei 201°.

$C_{15}H_{14}O_4$	Ber.	C 69,77	H 5,43
	Gef.	» 69,65	» 5,41

Nach der Veresterung mit methanolischer Salzsäure wurde eine Verbindung vom Schmp. 164° erhalten.

$C_{16}H_{16}O_4$	Ber.	C 70,59	H 5,88	Molgew.	272
	Gef.	» 70,37	» 5,90	»	265 (kryosk.)

Aus der Mutterlauge wurde bei der Destillation als erste Fraktion Benzoesäuremethylester erhalten.

Eine zweite Fraktion, deren Menge sehr gering war, ging bei 69°/1 über. Eine dritte Fraktion siedete bei 106°/1 und erstarrte beim Abkühlen. Die Kristalle schmolzen bei 58°. Aus Siedepunkt und Schmelzpunkt geht hervor, daß es sich um den Mandelsäuremethylester handelt.

0,0933 g der Verbindung $C_{15}H_{14}O_4$ verbrauchten 0,160 g Blei(IV)-acetat. Ber. für 1 Mol 0,152 g.

0,4162 g der Verbindung $C_{16}H_{16}O_4$ verbrauchten 0,740 g Blei(IV)-acetat. Ber. für 1 Mol 0,725 g.

Bei der Chromsäure-Oxydation wurde nur Benzoesäure erhalten.

4. 1,4-Diphenyl-butin-diol-1,4

15,0 g 1,4-Diphenyl-butindiol wurden mit 5 Mol einer 12-proc. Peressigsäure versetzt und bei 45° gehalten. Nach 5 Tagen hatten sich Kristalle ausgeschieden. Nach Entfernung des Eisessigs wurde der Rückstand mit Kaliumcarbonatlösung behandelt. Der ungelöst gebliebene, rot gefärbte Rückstand ergab aus Methanol schwach hellgelbe Blättchen vom Schmp. 112°.

$C_{16}H_{10}O_2$ Ber. C 82,00 H 4,27
Gef. » 81,80 » 4,28

Nach Schmelzpunkt und Analyse handelt es sich um Dibenzoyl-acetylen.

Aus der Kaliumcarbonatlösung wurde nach dem Ansäuern nur Benzoesäure erhalten. Weder hier noch in dem abdestillierten Eisessig, konnte eine andere Säure nachgewiesen werden.

5,0 g Dibenzoyl-acetylen wurden mit einem Überschuß an 12-proc. Peressigsäure versetzt und bei +45° gehalten. Nach 10 Tagen konnte das Dibenzoyl-acetylen unverändert zurückerhalten werden.

5. Dicyclohexanol-acetylen

30,0 g Dicyclohexanol-acetylen wurden bei +45° solange mit 12-proc. Peressigsäure versetzt, bis keine Säure mehr verbraucht wurde. Der nach Verdampfen des Eisessigs verbliebene Rückstand setzte Kristalle ab, die nach Umkristallisation aus Essigester bei 152° schmolzen.

$C_6H_{10}O_4$ Ber. C 49,40 H 6,85
Gef. » 49,65 » 7,02

Äquival. für Adipinsäure: Ber. 73, Gef. 70.

Der nicht kristallisierte Anteil wurde mit methanolischer Salzsäure verestert und in einer Ringspaltsäule fraktioniert:

Fraktion I Sdp. 45°/1; $n_D^{20} = 1{,}4560$.
$C_8H_{14}O_3$ Ber. C 60,76 H 8,85
Gef. » 60,86 » 8,87

Es liegt der Cyclohexan-1-ol-carbonsäuremethylester vor.

Fraktion II Sdp. 68—69°/1; $n_D^{20} = 1{,}4285$.
Sie bestand aus Adipinsäure-dimethylester.

Fraktion III Sdp. 80°/1; $n_D^{20} = 1{,}4302$.

$C_9H_{16}O_4$ Ber. C 57,48 H 8,50 Äquival. für Pimelinsäuremethylester:
Gef. » 57,23 » 8,79 Ber. 94 Gef. 95,5 (titriert)

Der Ester reagierte mit Blei(IV)-acetat nicht. Nach Verseifen mit alkoholischer Natronlauge wurde eine bei 101° schmelzende Säure, die Pimelinsäure, erhalten.

Der Destillationsrückstand kristallisierte nicht.

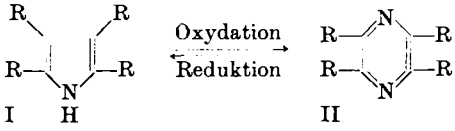
Ringerweiterung am Tetraphenyl-pyrrol

Von *Richard Kuhn* und *Helmuth Kainer*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

(Eingelaufen am 8. November 1952)

Als wir Tetraphenyl-pyrrol (I) in Chloroform mit einer Lösung von Bleitetracetat in Chloroform umsetzten, erhielten wir in einer Ausbeute von 20% farblose Nadeln vom Schmp. 248°. Diese lösten sich in konz. H_2SO_4 mit tief roter Farbe und enthielten laut Elementaranalyse doppelt so viel Stickstoff (!) wie das Ausgangsmaterial. Nach Schmelzpunkt und Mischprobe, UV-Spektrum und Debye-Scherrer-Linien handelt es sich um Tetraphenyl-pyrazin (Amaron, II). Der 5-Ring wird also zum 6-Ring erweitert. Dies erfolgt unter Abgabe von 1 H-Atom und Aufnahme eines weiteren N-Atomes, das vermutlich zerfallenden Dehydro-tetraphenyl-pyrrol-Radikalen entstammt. Die erhaltene Ausbeute von 20% entspricht 40% der Theorie.



I II

Daß Amaron mit Zinkstaub und Essigsäure 1 N-Atom als NH_3 verliert und hierbei in Tetraphenyl-pyrrol übergeht, war schon bekannt[1]). Mit Stickstoffwasserstoffsäure ist uns die Ringerweiterung nicht gelungen.

Beschreibung der Versuche

1. Dehydrierung mit Bleitetracetat. 3,7 g Tetraphenyl-pyrrol ($^1/_{100}$ Mol) in 100 ccm trockenem Chloroform wurden mit 20 g getrocknetem K_2CO_3 versetzt. Dazu gab man tropfenweise 4,5 g Bleitetracetat in 50 ccm Chloroform. Die Lösung färbte sich dabei intensiv rot. Nachdem alles Bleitetracetat zugegeben war, erhitzte man noch einige Zeit auf dem Wasserbade. Dann wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Der Rückstand wurde mit 10 ccm heißem Methanol behandelt, wobei sich ein Öl ausschied, das nach Zusatz weniger Tropfen Chloroform kristallin erstarrte. Nach Umkristallisation aus Eisessig erhielt man farblose Nadeln vom Schmp. 248—249°, die bei der Mischprobe mit Amaron[2]) keine Depression gaben. Ausbeute 0,72 g.

$C_{28}H_{20}N_2$ (384,2)	Ber.	C 87,47	H 5,25	N 7,29
	Gef.	» 87,22	» 5,28	» 6,98

[1]) D. Davidson, J. org. Chemistry **3**, 361 (1938).

[2]) Dargestellt nach D. Davidson, M. Weiss und M. Jelling, J. org. Chemistry **2**, 238 (1937).

2. Tetraphenyl-pyrrol und Bleidioxyd. 3 g Tetraphenyl-pyrrol erhitzten wir mit überschüssigem PbO_2 in 50 ccm Chloroform 4 Stunden unter Rückfluß. Vorübergehend färbte sich die Lösung rot[3]). Anschließend wurde vom Bleioxydschlamm abfiltriert und i. V. das Chloroform abgedampft. Der Rückstand wurde zunächst aus Methanol-Chloroform und dann aus Eisessig umgelöst. Wir erhielten 0,31 g farblose Nadeln (gef. C 87,87, H 5,56, N 7,32) vom Schmp. 248°. Mit Amaron keine Depression.

3. Dehydrierung mit Benzopersäure. 3,7 g Tetraphenyl-pyrrol werden in 60 ccm einer 3-proc. Lösung von Benzopersäure[4]) suspendiert. Nach wenigen Minuten läßt sich mit PbO_2 kein Tetraphenyl-pyrrol mehr nachweisen. Nach ½ Stunde wird i. V. abgedampft und das erhaltene Rohprodukt (1,7 g) durch zweimaliges Umlösen aus Eisessig gereinigt. Man erhält 0,70 g Amaron vom Schmp. 248° (gef. C 87,20, H 5,40, N 6,97).

Ringöffnung am Tetraphenyl-pyrrol

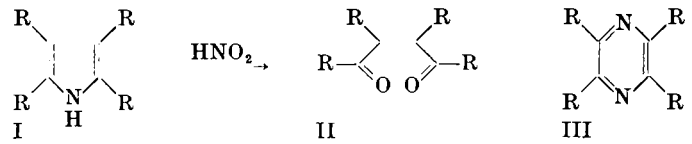
Von *Richard Kuhn* und *Helmuth Kainer*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

(Eingelaufen am 8. November 1952)

(Mit 2 Figuren im Text)

In der Absicht, die N-Nitroso-verbindung zu gewinnen, setzten wir Tetraphenyl-pyrrol (I) in Eisessig mit einer gesättigten Lösung von Natriumnitrit in Wasser um. Dabei bildeten sich in einer Ausbeute von 70% d. Th. farblose Nadeln vom Schmp. 212—213° und der Zusammensetzung $C_{28}H_{20}O_2$. Tetraphenyl-pyrrol verliert also unter diesen Bedingungen seine NH-Gruppe und nimmt zwei O-Atome auf. Das Reaktionsprodukt konnte durch Zinkstaub und Essigsäure in Tetraphenyl-furan verwandelt werden und erwies sich als identisch mit *cis*-Dibenzoylstilben[1]) (II) vom Schmp. 212°. Der Pyrrolring erfährt somit eine Aufsprengung:



[3]) Mit der Untersuchung der roten Tetraphenyl-pyrryl-lösungen sind wir noch beschäftigt.

[4]) Dargestellt nach Org. Syntheses **13**, 86 (1933).

[1]) Das Vergleichspräparat war nach N. Zinin, J. prakt. Chem. [1] **101**, 163 (1867), durch Oxydation von Tetraphenyl-furan mit Salpetersäure in Eisessig dargestellt.

Dies geschieht unter Bedingungen, die beim Carbazol zur stabilen N-Nitroso-verbindung führen[2]). Eine oxydative Ringöffnung mit Natriumnitrit und H_2SO_4 hatte beim 2,5-Dimethyl-pyrrol schon O. Piloty[3]) beobachtet. Gegen Hydroxylamin in siedendem Alkohol ist Tetraphenyl-pyrrol beständig.

Wir haben gefunden, daß sich *cis*-Dibenzoylstilben durch Umsetzung mit NH_3 bei 200° (Bombenrohr) in Tetraphenyl-pyrazin (Amaron, III) überführen läßt. Da diese Substanz unter reduzierenden Bedingungen (Zn-Staub in Eisessig) ein Stickstoffatom als Ammoniak verliert und dabei in Tetraphenyl-pyrrol (I) übergeht[4]), bietet sich die Möglichkeit, von II durch Aufbau des 6-Ringes III und anschließende „hydrierende" Ringverengung zu I zurückzugelangen. Die Umsetzung von *cis*-Dibenzoylstilben mit Zinkstaub und Eisessig unter Zusatz von reichlichen Mengen an Ammoniumacetat lieferte uns ein Gemisch von Tetraphenyl-furan und Tetraphenyl-pyrrol.

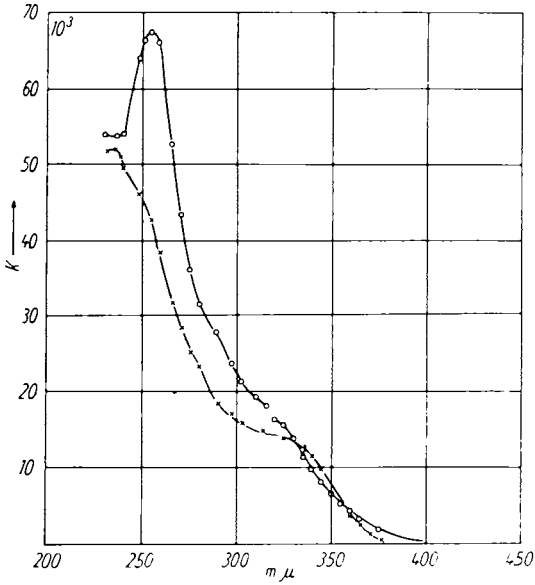


Fig. 1. Lichtabsorption
(—o—o—) *cis*-Dibenzoylstilben (II)
(—x—x—) $C_{28}H_{21}ON$ (IV) in Alkohol
Ordinate: $k = \frac{2{,}3}{c \cdot d} \log \frac{I_0}{I}$ (c in Mol/l; d in cm)

In der Hoffnung, das gesuchte N-Nitroso-derivat doch noch zu erhalten, setzten wir Tetraphenyl-pyrrol auch unter guter Kühlung mit Natriumnitrit um. Dabei trat an Stelle von II eine farblose Verbindung, $C_{28}H_{21}ON$, vom Schmp. 172—173° auf, die sich also in ihrer Zusammensetzung von der des Tetraphenyl-pyrrols ($C_{28}H_{21}N$) durch 1 zusätzliches O-Atom unterscheidet. Die Bildung der Substanz $C_{28}H_{21}ON$ beobachteten wir auch bei der Einwirkung von Isoamylnitrit auf I in der Kälte. Sie besitzt 1 aktives H-Atom, gibt mit Mineralsäuren gelbe Salze und läßt sich auf zwei verschie-

[2]) H. Wieland und A. Süsser, Liebigs Ann. Chem. **392**, 182 (1912).
[3]) O. Piloty und E. Quitmann, Ber. **42**, 4693 (1910).
[4]) D. Davidson, J. org. Chemistry **3**, 361 (1938).

denen Wegen in *cis*-Dibenzoylstilben überführen. Der eine besteht in der Umsetzung mit $NaNO_2$ und Eisessig in der Hitze, der zweite in der Behandlung mit Dioxan-Schwefelsäure, wobei wir II in Form feiner Nadeln in einer Ausbeute von 30% d. Th. erhielten.

Durch Reduktion von $C_{28}H_{21}ON$ mit Jodwasserstoffsäure sowie mit Zink und Eisessig erhält man in guter Ausbeute Tetraphenylpyrrol. Das Absorptionsspektrum (IV in Fig. 1) weist gegenüber dem des *cis*-Dibenzoylstilbens (II in Fig. 1) nicht das ausgeprägte Maximum bei 247 mμ auf.

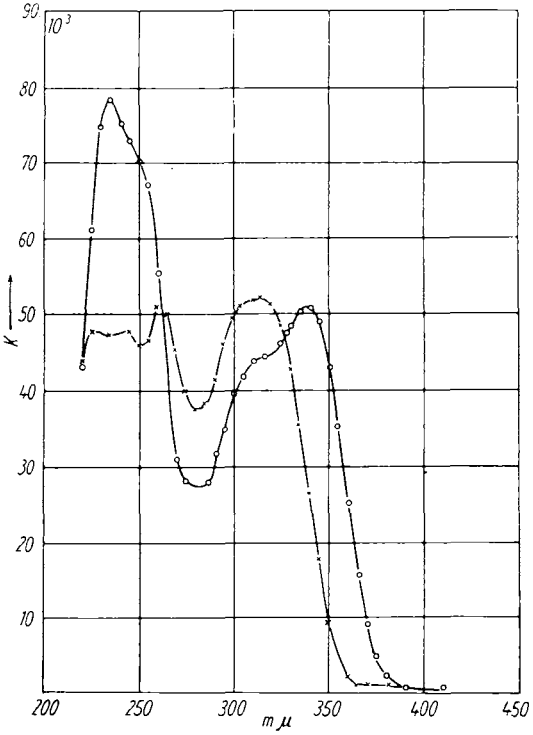
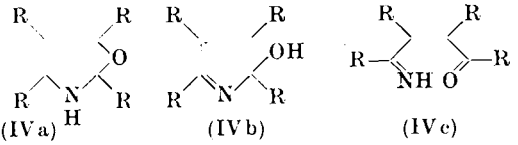


Fig. 2. Lichtabsorption
(—x—x—) Tetraphenyl-pyrrol (I)
(—o—o—) Tetraphenyl-pyrazin (III) in Cyclohexan
Ordinate: $k = \frac{2{,}3}{c \cdot d} \log \frac{I_0}{I}$ (c in Mol/l; d in cm)

Für das Reaktionszwischenprodukt $C_{28}H_{21}ON$ kommt die Konstitution eines Epoxyds (IVa) in Betracht. Für wahrscheinlicher halten wir jedoch ein, vielleicht aus dem Epoxyd (IVa) durch Wasserstoffwanderung hervorgehendes, Tetraphenyl-oxy-pyrrolenin (IVb), das im Gleichgewicht mit dem offenkettigen Dibenzoylstilben-monoimin (IVc)[5]) stehen könnte (Oxo-Cyclo-Desmotropie):



[5]) Klingemann und Laycock (Soc. **59**, 142) haben eine gelbe Substanz vom Schmp. 180—182° ohne näheren Konstitutionsbeweis als Dibenzoylstilben-monoimin bezeichnet.

Die Abspaltung von Stickstoff bei Einwirkung von salpetriger Säure oder durch Säurehydrolyse wäre danach verständlicher als bei Annahme einer Hydroxylaminäther- oder Oxazin-struktur. Aus Tetraphenyl-oxazin sollte durch Umsetzung mit $NaNO_2$ eine Substanz der Zusammensetzung $C_{28}H_{20}O_3$ entstehen.

Herr Dr. W. Otting hatte die Freundlichkeit, die Einwirkung von $NaNO_2$ auf Tetraphenyl-pyrrol in seiner verbesserten van Slyke-Apparatur[6]) zu untersuchen.

Aus Tetraphenyl-pyrrol wurden 0,85 Mole N_2, aus $C_{28}H_{21}ON$ 0,96 Mole N_2 in der Wärme entwickelt. Die Entwicklung von Stickstoff erfolgt in der Kälte auffällig langsam, ist aber beim Erwärmen in wenigen Min. beendet. Dies bestärkt uns in der Auffassung, daß IV als Zwischenstufe der dehydrierenden Ringöffnung von I anzunehmen ist.

Fräulein A. Dold haben wir für die Messung der UV-Spektren zu danken, Herrn E. Röhm für die Anfertigung von Debye-Scherrer-Aufnahmen.

Beschreibung der Versuche

1. *cis*-Dibenzoylstilben aus Tetraphenyl-pyrrol mit $NaNO_2$ in der Wärme. 3,7 g ($^1/_{100}$ Mol) Tetraphenyl-pyrrol löst man in 150 ccm heißem Eisessig und läßt unter starkem Rühren — ohne Rücksicht auf die sich wieder abscheidenden Kristalle des Ausgangsmaterials — auf 80° abkühlen. Nun gibt man die gesättigte wäßrige Lösung von 4 g $NaNO_2$ in mehreren Anteilen hinzu. Es tritt sofort lebhafte Gasentwicklung ein und das ausgeschiedene Tetraphenyl-pyrrol geht erneut in Lösung. Das Turbinieren wird fortgesetzt bis die anfangs von Stickoxyden braun gefärbte Lösung gelbe Farbe angenommen hat und sich das Reaktionsprodukt in feinen Nadeln abzuscheiden beginnt. Nach dem Erkalten erhält man so 2,4 g eines schwach gelblichen Rohproduktes, das durch Umkristallisation aus 35 ccm Eisessig 1,7 g *cis*-Dibenzoylstilben (II) in farblosen Nadeln liefert. Der Schmp. (206—208°) läßt sich durch erneutes Umlösen auf 212—213° erhöhen.

Zur Analyse wurde ein 1-mal aus Eisessig umkristallisiertes Präparat bei 80°/1 getrocknet.

$C_{28}H_{20}O_2$ (388,2)	Ber.	C 86,56	H 5,15
	Gef.	» 86,94	» 5,37

2. $C_{28}H_{21}ON$ aus Tetraphenyl-pyrrol mit $NaNO_2$ in der Kälte. Eine gesättigte Lösung von 3,7 g Tetraphenyl-pyrrol in heißem Eisessig wird zur Erzielung einer feinen Kristallisation möglichst rasch abgekühlt. Unter guter Kühlung mit Eiswasser und starkem Rühren gibt man die gesättigte wäßrige Lösung von 2,4 g $NaNO_2$ anteilweise hinzu. Das feinverteilte Tetraphenyl-pyrrol geht allmählich größtenteils in Lösung und nach einer halben Stunde kann das Turbinieren beendet werden. Man filtriert von etwas nicht umgesetztem Tetraphenyl-pyrrol ab und gießt in kaltes Wasser. Es werden so etwa 2,3 g fast farbloses Rohprodukt erhalten. Nach 2-maliger Umkristallisation aus Chloroform-Methanol betrug die Ausbeute 1,4 g (36% d. Th.), Schmp. 171—173°.

$C_{28}H_{21}ON$ (387,2)	Ber.	C 86,78	H 5,47	N 3,62	akt. H 0,26
	Gef.	» 86,89	» 5,65	» 3,71	akt. » 0,24

[6]) W. Otting, Chemie-Ing.-Techn. **24**, 452 (1952).

Bestimmung von N nach van Slyke Ber. 3,62, Gef. 3,49% N.

Für das Gelingen dieser Reaktion ist gute Kühlung wichtig. Ist die Temperatur zu hoch, so entsteht statt der N-haltigen Verbindung reichlich *cis*-Dibenzoylstilben.

3. Oxydation mit Isoamylnitrit. Statt $NaNO_2$ kann auch Isoamylnitrit (4 g, 2 Stunden unter guter Kühlung rühren) verwendet werden. Das beim Eingießen in Wasser sich ausscheidende Öl erstarrt nach einigem Stehen kristallin. Man erhält 3,5 g Substanz, die nach 2-maligem Umkristallisieren aus $CHCl_3$-CH_3OH bei 170—172° schmilzt. Zum Umlösen ist auch Chloroform geeignet. Die reine Substanz gab mit der nach 2. hergestellten Verbindung keine Depression im Mischschmp. und wies wie diese die Zusammensetzung $C_{28}H_{21}ON$ auf.

$C_{28}H_{21}ON$ (387,2)	Ber.	C 86,78	H 5,47	N 3,62
	Gef.	» 87,17	» 5,60	» 3,69

In der Hitze erhält man mit Isoamylnitrit aus Tetraphenyl-pyrrol *cis*-Dibenzoylstilben.

4. Überführung von $C_{28}H_{21}ON$ in *cis*-Dibenzoylstilben.

a) *Mit Schwefelsäure.* 230 mg Substanz wurden in 10 ccm reinem Dioxan gelöst und in der Wärme wurde die heiße Mischung von 5 ccm konz. H_2SO_4 und 5 ccm Wasser zugegeben. Die Lösung färbte sich gelb, und nach einigen Min. begannen sich feine farblose Nädelchen abzuscheiden, die bei 210—211° schmolzen und die Zusammensetzung des Dibenzoylstilbens aufwiesen. Ausbeute 60 mg (25% d. Th.).

Die quantitative Bestimmung des bei der Hydrolyse gebildeten Ammoniaks ergab, daß unter den eingehaltenen Bedingungen nur etwa $^1/_3$ des Stickstoffs in NH_3 übergeht.

b) *Mit* $NaNO_2$ *in Eisessig.* 200 mg der Substanz $C_{28}H_{21}ON$ vom Schmp. 172° löste man in 10 ccm heißem Eisessig und fügte 200 mg $NaNO_2$, in wenig Wasser gelöst, bei etwa 50° hinzu. Anschließend wurde noch einige Min. auf 70° erwärmt. Beim Versetzen mit Wasser kristallisierten schöne farblose Nadeln aus. Nach Umlösen aus Chloroform-Methanol erhielt man 110 mg (55% d. Th.) reines *cis*-Dibenzoylstilben vom Schmp. 212°.

5. Hydrierung von $C_{28}H_{21}ON$ zu Tetraphenyl-pyrrol. 200 mg Substanz in 10 ccm heißem Eisessig erhitzten wir 4 Stunden mit überschüssigem Zink-Staub unter Rückfluß. Danach wurde von restlichem Zink abfiltriert und mit warmem Wasser verdünnt. Das Tetraphenyl-pyrrol schied sich alsbald in schönen farblosen Nadeln aus. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 207°. Die Chloroformlösung der durch Zink-Reduktion erhaltenen Substanz gab mit etwas PbO_2 die charakteristische rote Farbe des Tetraphenyl-pyrryl-Radikals.

$C_{28}H_{21}N$ (371,2)	Ber.	C 90,52	H 5,70	N 3,77
	Gef.	» 90,95	» 5,86	» 4,00

Tetraphenyl-pyrrol wird auch erhalten, wenn man IV mit wäßriger Jodwasserstoffsäure (etwa 57-proc.) und Eisessig schwach erwärmt.

6. Tetraphenyl-pyrazin aus *cis*-Dibenzoylstilben. 400 mg *cis*-Dibenzoylstilben wurden im Bombenrohr 20 Stunden mit einer Mischung von 2,5 ccm konz. NH_3 (Dichte 0,91) und 2,5 ccm Dioxan auf 200° erhitzt. Das sich beim Erkalten abscheidende kristalline Produkt gab nach Umkristallisation aus Eisessig gegen 50 mg Tetraphenyl-pyrazin vom Schmp. 248—249° (Mischprobe).

$C_{28}H_{20}N_2$ (384,2)	Ber.	C 87,45	H 5,24	N 7,29
	Gef.	» 87,29	» 5,30	» 7,31

Eine Halogenierung in Allylstellung mit Salzen von elektropositiven Halogenen

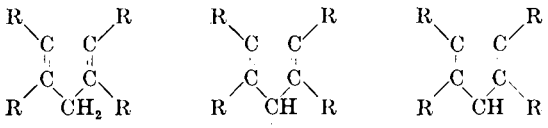
Von *Helmuth Kainer*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 8. November 1952)

Als Tetraphenyl-cyclopentadien (I)[1]) in Chloroform mit der stöchiometrischen Menge an Brom-dipyridin-nitrat[2]), $[Br(C_5H_5N)_2]^+NO_3^-$, versetzt wurde, entstand in einer Ausbeute von 45% d. Th. eine gelbe Substanz vom Schmp. 190—191°. Diese bildet sich auch bei 1-stündigem Erhitzen von I mit N-Bromsuccinimid, dessen Fähigkeit zu Bromierungen in Allylstellung K. Ziegler[3]) eingehend untersucht hat. Mit Zinkstaub und Eisessig wird unter Entfärbung momentan Brom abgespalten und Tetraphenyl-cyclopentadien scheidet sich in farblosen Nadeln vom Schmp. 176° ab. Das Bromierungsprodukt besitzt danach die Konstitution eines 1-Brom-2,3,4,5-tetraphenyl-cyclopentadien (II). Das Halogen ist in Allylstellung eingetreten. Mit Brom reagiert Tetraphenyl-cyclopentadien unter Bildung eines Dibromids vom Schmp. 151,5—152°[4]).



(I) (II) Br (III) J

In analoger Weise entstand mit Jod-dipyridin-nitrat[5]), $[J(C_5H_5N)_2]^+NO_3^-$, aus I ein Mono-jod-derivat (III) vom Schmp. 156°, das ebenfalls bei Einwirkung von Reduktionsmitteln sein Halogen unter Rückbildung von I verliert.

Brom-dipyridin-nitrat und Jod-dipyridin-nitrat, die nach elektrochemischen Untersuchungen[6]) das Halogen als komplexes Kation enthalten, vermögen somit I in Allylstellung zu halogenieren. Auf Grund ihrer Beschleunigung durch Zusatz von Benzoylperoxyd[7])

[1]) Dargestellt nach K. Ziegler und B. Schnell, Liebigs Ann. Chem. **445**, 266 (1925).

[2]) H. Carlsohn, Ber. **68**, 2209 (1935).

[3]) K. Ziegler und Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **551**, 80 (1942).

[4]) H. Carpenter, Liebigs Ann. Chem. **302**, 232 (1898).

[5]) Dargestellt nach H. Carlsohn, Habilitationsschrift, S. 15, Leipzig **1932**, S. Hirzel.

[6]) H. Carlsohn, Habilitationsschrift, S. 57, Leipzig **1932**, S. Hirzel.

[7]) H. Schmid und P. Karrer, Helv. chim. Acta **29**, 573, 1144 (1946).

wird für die entsprechende Reaktion von N-Bromsuccinimid mit anderen organischen Verbindungen heute vielfach ein Radikalkettenmechanismus diskutiert[8]).

Die Erwartung, in der Umsetzung mit elektropositiven Halogensalzen eine allgemein anwendbare Methode zur Halogenierung in Allylstellung zu finden, hat sich indessen nicht erfüllt. Bei Einwirkung von Brom-dipyridin-perchlorat auf Cholesterylacetat, wobei sich mit N-Bromsuccinimid 7-Dehydro-cholesterylacetat bildet[9]), entstand reichlich das gleiche Dibromderivat, das durch Addition von Brom an Cholesterylacetat erhalten werden kann. Beim Cyclohexen liegen die Verhältnisse ähnlich. Auch beim N-Bromsuccinimid sind Fälle einer Anlagerung von Brom an eine Doppelbindung, vornehmlich in Gegenwart von Katalysatoren, bekannt[10]).

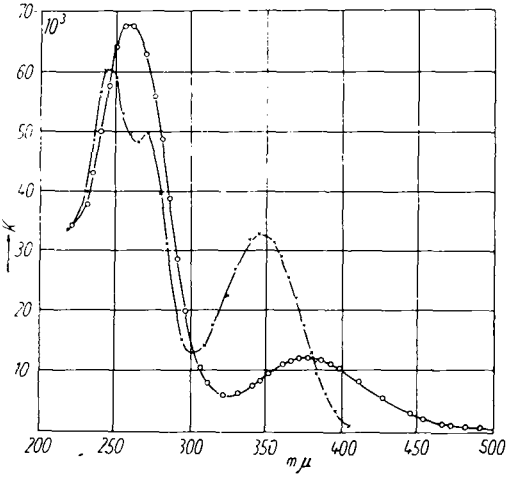


Fig. 1. Spektren
(—x—x—) Tetraphenyl-cyclopentadien (I)
(—o—o—) 1-Brom-tetraphenyl-cyclopentadien (II)
Ordinate: $k = \frac{2{,}3}{c \cdot d} \cdot \log \frac{I_0}{I}$ (c in Mol/l; d in cm)

Mit Pentaphenyl-pyrrol reagiert Brom-dipyridin-perchlorat nicht. Aus Trinitrophenyl-diphenyl-hydrazin entsteht sofort das von St. Goldschmidt und K. Renn[11]) beschriebene blaue Radikal Trinitrophenyl-diphenyl-hydrazyl.

Herrn Professor R. Kuhn bin ich für wertvolle Ratschläge zu großem Dank verpflichtet. Fräulein A. Dold danke ich für die Messung der UV-Spektren, der Studienstiftung des deutschen Volkes für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

1. Bromierung von Tetraphenyl-cyclopentadien. Zu 740 mg Tetraphenyl-cyclopentadien in 25 ccm Chloroform gab man 640 mg festes Brom-dipyridin-nitrat[12]). Die Lösung nahm sofort orangerote Farbe an und das Bromsalz ging augenblicklich in Lösung. Man erwärmte noch wenige Min. auf einem

[8]) Vgl. die zusammenfassende Übersicht von C. Djerassi, Chem. Reviews **43**, 291 (1948).
[9]) H. B. Henbest und Mitarb., Nature (London) **158**, 169 (1946).
[10]) E. A. Braude und E. S. Waight, Nature (London) **164**, 241 (1949).
[11]) St. Goldschmidt und K. Renn, Ber. **55**, 628 (1922).
[12]) Wie dieses wirkt auch Brom-dipyridin-perchlorat.

siedenden Wasserbad und verdampfte anschließend das Lösungsmittel i. V. Der Rückstand wurde mit wenig Methanol versetzt, abgesaugt und noch mit etwas Methanol nachgewaschen. Auf dem Filter blieben etwa 0,5 g des gelben, kristallisierten Bromierungsproduktes. Zur Reinigung wurde mehrmals aus Methyläthylketon umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 190—191°.

$C_{29}H_{21}Br$ (450,0)	Ber.	C 77,33	H 4,90	Br 17,76
	Gef.	» 77,44	» 4,94	» 17,70

2. Bromierung mit N-Bromsuccinimid. 740 mg Tetraphenyl-cyclopentadien wurden mit 420 mg N-Bromsuccinimid in 25 ccm Tetrachlorkohlenstoff 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde vom ausgeschiedenen Succinimid abfiltriert und das Filtrat i. V. auf ein kleines Volumen eingeengt. Dabei kristallisierte das Bromierungsprodukt in feinen gelben Nadeln aus. Man erhielt so 0,7 g schon sehr reines Produkt, das nach Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 190—191° schmolz. Der Mischschmp. mit der nach 1. hergestellten Substanz zeigte keine Depression.

3. Reduktion zu Tetraphenyl-cyclopentadien. Brom-tetraphenyl-cyclopentadien wird in möglichst wenig heißem Eisessig gelöst und in der Hitze Zinkstaub im Überschuß hinzugefügt. Die gelbe Farbe der Lösung verschwindet sofort und nach Abfiltrieren kristallisiert der Kohlenwasserstoff in schönen farblosen Nadeln aus. Schmp. 175—176°.

$C_{29}H_{22}$ (370,08)	Ber.	C 94,03	H 5,94
	Gef.	» 94,21	» 5,86

4. Jodierung von Tetraphenyl-cyclopentadien. 740 mg Tetraphenyl-cyclopentadien und 700 mg Jod-dipyridin-nitrat wurden in 25 ccm Chloroform umgesetzt. Die Lösung färbt sich braunrot. Nach schwachem Erwärmen wurde das Lösungsmittel i. V. abgedampft und der Rückstand mit Methanol versetzt. Ausbeute 0,5 g. Zur Analyse löste man vorsichtig aus Methyl-äthylketon um. Gelbe Nadeln vom Schmp. 156°. Die Substanz verliert bei schwachem Erwärmen in einem Lösungsmittel teilweise ihr Halogen.

$C_{29}H_{21}J$ (496,1)	Ber.	C 70,15	H 4,27	J 25,58
	Gef.	» 69,92	» 4,25	» 24,54

Reduktion mit Zinkstaub in Essigsäure ergibt Tetraphenyl-cyclopentadien.

(Abgeschlossen am 17. Dezember 1952)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.